

✓
THESIS

MÜNCHEN

1965

**Zehn Jahre Halothane -
kritische Übersicht und eigene Erfahrungen**

Hermann Kleinert

**Zehn Jahre Halothane -
kritische Übersicht und eigene Erfahrungen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Kleinert
aus Neuenbürg/Enz

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr.med. Alfred Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Fritz Holle

Dekan: Prof. Dr.med. Otto Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1965.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Zur Geschichte der Inhalationsnarkotika	1 - 8
II. Chemische und physikalische Eigenschaften	8 - 9
III. Pharmakologische Eigenschaften	9 - 22
1. Narkotische Wirksamkeit	9 - 11
2. Wirkung auf Respirationstrakt, Atmung und Digestionstrakt	11 - 12
3. Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	12 - 14
4. Wirkung auf Zentralnervensystem und Vegetativum	14 - 15
5. Wirkung auf die Muskulatur	15
6. Wirkung auf die Leber	15 - 20
7. Wirkung auf die Niere	20
8. Metabolismus und Toxizität	20 - 22
9. Wirkung auf andere physiolo- gische Konstanten	22
IV. Halothane in der praktischen Anaesthesie	23 - 30
1. Praemedikation	23
2. Narkose-Einleitungsphase	23 - 25
3. Erhaltungsphase	25 - 26
4. Aufwachphase	26
5. Modifikationen für bestimmte Spezial- gebiete	26 - 28
6. Applikationstechnik	29 - 30
V. Abschließender Vergleich des Halothane mit dem "Idealnarkotikum"	30 - 31
VI. Eigene Erfahrungen (Halothane und Propanidid)	31 - 35
VII. Zusammenfassung	35 - 36
Literaturverzeichnis	37 - 44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Zur Geschichte der Inhalationsnarkotika (84)

Um die gegenwärtige Bedeutung des Anaesthetikums Halothane richtig zu bewerten, erscheint es zweckmäßig, sie zunächst im Lichte der historischen Entwicklung der Inhalationsnarkotika zu betrachten.

Von den Ärzteschulen des Altertums, ja schon aus praehistorischer Zeit ist bekannt, daß bereits schwierigere chirurgische Eingriffe vorgenommen worden sind. Bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts hat es jedoch eine Narkose in unserem Sinne nicht gegeben.

Noch die Militärärzte Napoleons mußten bei ihren Operationen eine ganze Mannschaft von Helfern aufbieten, um die vor Schmerzen schreienden und um sich schlagenden Patienten festzuhalten. Es waren nur wenige und im Vergleich zu heute schwach wirkende analgetische Substanzen bekannt, wie z.B. Mandragora (Alraunwurzel), Schierling, Bilsenkraut und Opium. Aus ihnen wurden Aufgüsse hergestellt. Damit wurden kleine Schwämmchen getränkt, die man bei Bedarf den Patienten in die Nase steckte. Dort kam es dann über die Schleimhäute zur Resorption der Drogen. Aber selbst diese ersten anaesthetischen Maßnahmen waren - wie ärztliche Behandlung ganz allgemein - das Vorrecht weniger Privilegierter. Beim Operationsschmerz waren sie von zweifelhaftem Effekt. Deswegen wurden sie oft überdosiert, so daß schwere, ja tödliche Vergiftungen keineswegs zu den Seltenheiten gehörten.

Mit der Entdeckung der Inhalationsnarkotika begann eine neue Ära in der Bekämpfung des Schmerzes. Sie nahm ihren Anfang eigentlich schon 1765, als es dem englischen Geistlichen PRIESTLEY erstmals gelang, Sauerstoff rein darzustellen. Er gab dann 1774 eine erste, wenn auch unvollständige Beschreibung seiner physiologischen Bedeutung.

1. Lachgas:

Im Jahre 1776 entdeckte wiederum PRIESTLEY das später als "Lachgas" bezeichnete Stickoxydul (N_2O), hielt es aber für nicht respirabel. 1789 gründete Thomas BEDDOES sein "pneumatisches Institut"

in Clifton bei Bristol. Es gilt heute als "Keimzelle der Gasnarkose". Er betrieb als erster die Inhalation aus Gastanks zu therapeutischen Zwecken. Unabhängig von ihm hat erst Humphry DAVY im Selbstversuch die analgetische und hypnotische Wirkung des Lachgases geklärt. Er hatte sich jedoch noch keine Gedanken über seine praktische Verwendbarkeit gemacht. Seine Entdeckung geriet daher bald in Vergessenheit. Erst ein halbes Menschenalter später, nämlich 1829, demonstrierte Henry Hill HICKMANN nach erfolgreichen Tierversuchen die erste Lachgasnarkose am Menschen. Bedauerlicherweise wurde seine Methode von den damals führenden Chirurgen noch als "zu gefährlich" verworfen. Erst 1844 erkannte der amerikanische Zahnarzt Horace WELLS die Eignung des Stickoxyduls für narkotische Zwecke aufs neue. Er hatte zufällig die Vorführungen eines umherreisenden "Magiers" namens COLTON auf einem Jahrmarkt besucht. COLTON hatte zur Volksbelustigung die Wirkungen des Gases an freiwilligen "Medien" demonstriert. Nach ersten Versuchen gelangen HICKMANN unter Lachgas zahlreiche schmerzlose Zahnextraktionen. Allerdings blieb auch ihm öffentliche Anerkennung versagt. Er wurde darüber allmählich schwermütig und endete durch Suicid.

COLTON, der sein Werk weiterführte, war von größerem Glück begünstigt. Bis 1867 hatte er bereits 17601 schmerzfreie Zahnextraktionen in Lachgasnarkose vorgenommen. Sein Schüler EVANS brachte um 1864 die Idee der Lachgasanaesthesie nach Europa zurück, wo sie sich zunächst bei den führenden Chirurgen in Paris und London Ansehen erwarb und schließlich auch in breiterem Umfang durchsetzte. Zu dieser Zeit war es noch üblich, reines Lachgas zu verwenden, was oft zu schwersten Cyanosen führte. 1868 konnte dann ANDREWS durch Zugabe von Sauerstoff, also durch erstmalige Anwendung eines Gasgemisches, das Verfahren entscheidend verbessern. Infolge unsachgemäßer Anwendung hatten sich bis zu diesem Zeitpunkt aber bereits so viele Todesfälle zugetragen, daß diese Narkoseform völlig in Verruf gekommen war und sich auch die Anwendung von Gasgemischen nicht mehr einbürgerte. Lediglich in einem Spezialbereich, nämlich in der Geburtshilfe, wo Lachgas um 1868 Eingang gefunden hatte, behielt es unangefochten seine Bedeutung.

2. Äther:

Um 1794 hat PEARSON in Birmingham erstmals die hypnotische Wirkung des Äthers erkannt. Daraus ergaben sich aber noch keine praktischen Konsequenzen. Erst 1842 hat William C. LONG dann in Jefferson, Georgia, eine richtige Äthernarkose ausgeführt. Doch blieb auch ihm öffentliche Anerkennung versagt. Die allgemeine Einführung der Äthernarkose schließlich datiert von der berühmt gewordenen Demonstration des Verfahrens vor Studenten und Ärzten der Bostoner chirurgischen Klinik durch MORTON im Jahre 1848. Er und sein Lehrer JACKSON gelten seither als ihre Entdecker. Auch in europäischen Kliniken fand sie allmählich Eingang. Obwohl sie dank ihrer Beliebtheit die Lachgasanaesthesia bald völlig verdrängt hatte, sind auch schon damals ihre Nachteile beschrieben worden wie starke Excitation im Einleitungsstadium, beträchtliche Schleimhautreizung während der Narkose und Übelkeit und Erbrechen nach dem Erwachen.

3. Chloroform:

Unabhängig von einander, aber im selben Jahr, nämlich 1831, entdeckten GUTHRIE in Sachetts Harbour, SOUBEIRAN in Paris und LIEBIG in Gießen eine leicht flüchtige, beim Einatmen berauschend wirkende Substanz, die 1832 von DUMAS in Paris den Namen Chloroform erhielt. 1847 hat SIMPSON in Edinburgh die erste Narkose damit gemacht. Noch im selben Jahr wurde es auch von John SNOW verwendet. Er gelangte zu weltweiter Berühmtheit, als er 1853 anlässlich der Entbindung Queen Viktorias von dem späteren Eduard VII. seine später als "narkose à la reine" in die Medizingeschichte eingegangene Betäubung durchführte. SNOW hatte damals seine Tätigkeit als praktizierender Arzt aufgegeben und sich ganz der Anaesthesiologie zugewandt. Er kann heute als Begründer dieser eigenen Fachrichtung in der Medizin gelten und wird als der "erste Anaesthetist" bezeichnet. Dies war auch in so fern berechtigt, als er, beeindruckt von einigen tödlich verlaufenen Narkosezwischenfällen, umfangreiche theoretische Studien über sämtliche damals üblichen Narkosemethoden betrieb und seine Erfahrungen in einem ersten "Lehrbuch der Anaesthesie" niederlegte. Es ist 1858 erschienen. Gegenüber Äther wirkten die Vorteile des Chloroforms

wie keine Excitation, angenehmer Geruch, keine Schleimhautreizung, Wirksamkeit in geringen Mengen, gute Muskelentspannung zunächst bestechend. Doch wurde auch schon bald der Nachteil der großen Toxicität erkannt, der sich besonders bei länger dauernden Eingriffen auswirkte. Daher verwandte man es im weiteren Verlauf nur noch zur Vertiefung einer bereits laufenden Äthernarkose, wenn dies vorübergehend zur stärkeren Relaxation einmal notwendig wurde. DU CRAY hat die Methode verbessert, indem er 1859 Chloroform im Sauerstoffstrom verdampfte.

Nach vielen Jahren der Anwendung von Chloroform in der praktischen Anaesthesie waren die Ansichten geteilt. Auf der einen Seite hatten sich Autoritäten wie John SNOW fast ausschließlich seiner Verwendung verschrieben. Auf der anderen standen die mittlerweile bekannt gewordenen zahlreichen Mißerfolge. 1864 trat deshalb in England das sogenannte "erste Chloroform-Komitee" zusammen. Es hatte sich zum Ziel gesetzt, aus allen vorausgegangenen Erfahrungen abschließende Folgerungen zu ziehen. Es kam jedoch keine Einigung zustande. Es st ein zweites Chloroform-Komitee hat 1880 einen zusammenfassenden Bericht über die Ergebnisse von 26000 Narkosen veröffentlicht. Die darin geschilderten zahlreichen Gefahren und Todesfälle konnten nicht übersehen werden. Man hat sich daher vorübergehend völlig von Chloroform abgekehrt. Gegen 1890 war allenthalben eine Rückkehr zur Äthernarkose zu verzeichnen. Ihre Nachteile wurden durch das geringere Risiko voll aufgewogen. Ein 1901 entwickelter Chloroformverdampfer gestattete nur noch Dampfkonzentrationen von maximal zwei Volumenprozent und hätte so ein wesentlich gefahrloseres Arbeiten ermöglicht. Er kam jedoch zu spät und fand keinen Anklang mehr.

4. Chloroethyl:

Von LOTHEISSEN und KUHNENKAMPFF wurde es 1910 in die Anaesthesiologie eingeführt. Seine Anflutungszeit war gegenüber Äther und Chloroform wesentlich kürzer. Man konnte mit ihm eine Narkose viel rascher einleiten. Schon früh wurde erkannt, daß es infolge seiner Toxicität für längere Narkosen ungeeignet ist. Aber seine Bedeutung als Startanaesthetikum für Äther hat es bis in unsere Tage erhalten. Als Kurznarkotikum für die ambulante Behandlung ist es ebenfalls jetzt noch beliebt.

5. Cyclopropan:

Es wurde 1884 von dem deutschen Chemiker FREUND synthetisiert, aber erst 1933 von WATERS, NEFF und ROVENSTINE narkotischen Zwecken dienstbar gemacht. Es erwies sich als etwas besser verträglich als Äther, bedeutete aber im Vergleich zu ihm keine umwälzende Neuerung. Daher blieb ihm, auch in anbetracht seiner hohen Explosibilität, eine beherrschende Bedeutung versagt.

6. Andere Anaesthesieformen:

Man hatte zwar mit den geschilderten Narkoseverfahren befriedigende Ergebnisse erzielt; doch hafteten ihnen, wie bereits mehrfach erwähnt, auch zahlreiche Nachteile an. Deswegen blieb man bei dem Erreichten nicht stehen, sondern wandte sich der Sache nach neuen Anaesthetika, vor allem aber neuen Applikationsmöglichkeiten zu. Die störendsten Nebenwirkungen der Inhalationsnarkose kamen ja von der Beeinträchtigung des Respirationstraktes und der durch sie ausgelösten Erstickungsangst. So entstanden der Reihe nach die Methoden der rektalen, intravenösen und spinalen Anaesthesie. Die rektale Applikationsweise wurde bald wieder verlassen, weil sich die zu ihrer Durchführung verabfolgten Medikamente als zu toxisch erwiesen. Hingegen ist die spinale Anaesthesie für alle Eingriffe unterhalb der Gürtellinie heute noch weit verbreitet. Bei völliger Schmerzfreiheit des Patienten ermöglicht sie lediglich keine Ausschaltung des Bewußtseins. Aus psychologischen Gründen ist dies freilich in manchen Fällen unerwünscht. Von allen drei Methoden ist das Einschlafen unter einem intravenös gespritzten Narkotikum die subjektiv angenehmste. Nur kann man mit den für dieses Verfahren entwickelten Barbituraten aus Gründen ihrer zu hohen Toxizität lediglich Kurznaarkosen ausführen. Sämtlichen drei Narkosearten haftet der Nachteil einer schlechten Steuerbarkeit an. Es blieb ihnen daher nur ein begrenzter Anwendungsbereich beschieden. Die Bedeutung der intravenösen Anaesthesie liegt heute hauptsächlich auf dem Gebiet der Basisnarkose.

7. Technische Verbesserungen der Inhalationsnarkose:

Obwohl bis in die Gegenwart noch ein hoher Prozentsatz aller Narkosen mittels der offenen Tropfmethode über der Schimmelbuschmaske

ausgeführt werden, birgt sie doch schon aus technischen Gründen viele Gefahren. Die größte Schwierigkeit liegt im Freihalten der Atemwege. Vor allem aber gestattet sie bei Zwischenfällen kein wirksames Eingreifen. Eine exakte Narkosedosierung ist auf diese Weise überhaupt unmöglich. Die Bemühungen der Konstrukteure führten zu Geräten mit Atem-Kreislauf-Teilen, die man als geschlossenes, halbgeschlossenes, halboffenes oder offenes System betreiben kann; ferner zu Apparaturen, die eine assistierte und kontrollierte Beatmung ermöglichen. Das Verfahren der intratrachealen Intubation wurde entwickelt. So entstand bei anspruchsvollerem technischem Aufwand ein Anaesthesieniveau von höchster Anpassungsfähigkeit an alle individuellen Bedürfnisse. Waren dadurch von der physikalisch - technischen Seite her viele Wünsche erfüllt, so stand eine entsprechende Entwicklung auf der Seite der narkotischen Substanzen noch aus. Man hatte inzwischen gelernt, ihre Nachteile durch Maßnahmen wie Praemedikation zur Ausschaltung unerwünschter Vagusreflexe, Anwendung einer Basisnarkose und durch gute technische Voraussetzungen einigermaßen zu kompensieren. Auch hatte die ~~mangelnde~~ Muskelentspannung der alten Anaesthetika durch Einführung der Relaxantien ihre Ergänzung erfahren. Aber die Durchführung einer Narkose als solcher blieb immer noch ein schwerwiegender Eingriff in das Gefüge physiologischer Regulationen. Ihre Folgen bildeten zusammen mit dem Operations-Stress für eine unverhältnismäßig hohe Anzahl bereits vorgeschädigter Patienten eine Belastung, die nur zu oft das ärztliche Urteil "nicht narkosefähig" bedingte. Man hatte sich also von der pharmakologischen Forschung entscheidende Fortschritte zu erhoffen. In dieser Situation fanden 1938 SEEWERS und WATERS mit ihrem Postulat eines "idealen Narkotikums" die zielgebende Formulierung. Im einzelnen forderten sie folgende Eigenschaften:

1. Für den Patienten: Kein unangenehmer Geruch, Ausschaltung eines Excitationsstadiums, Hemmung von Salivation und Sekretion, beim Erwachen keine Übelkeit und kein Erbrechen. Keine toxischen Nebenwirkungen, keine Auslösung allergischer Phänomene. Keine Beeinträchtigung von Atmung, Herztätigkeit und Kreislauf. Ausreichende Analgesie.
2. Für den Chirurgen: Keine Explosibilität oder Entflammbarkeit. Gute Muskelentspannung. Keine blutdrucksteigernden und dadurch

die Blutungsgefahr vermehrenden Eigenschaften.

3. Für den Anaesthesisten: Gute Steuerbarkeit auf Grund bestimmter physikalisch-chemischer Voraussetzungen wie z.B. niedriger Siedepunkt zur Verdampfbarkeit bei Zimmertemperatur, entsprechende Löslichkeitskoeffizienten für Luft, Wasser und Fett zur Steigerung der An- und Abflutungsgeschwindigkeit. Ferner Wirksamkeit in geringsten Konzentrationen zur Entlastung des vor allem für Sauerstoff benötigten Narkosegas-Volumens. Schließlich chemische Stabilität gegenüber Luft, Kohlensäure, Lachgas, Metallen und allen für Narkosegeräte verwendeten Materialien.
4. Technisch einfacher Herstellungsprozeß aus Gründen größtmöglicher Wirtschaftlichkeit.

8. Halothane:

Im "klassischen" Land der Anaesthesiologie, in England, begann im Jahre 1951 eine Arbeitsgruppe um SUCKLING in den Forschungslaboratorien der ICI (Imperial Chemical Industries) systematisch mit der Entwicklung eines neuen Inhalationsnarkotikums, das den erwähnten Forderungen möglichst nahe kommen sollte. SUCKLING ging dabei von der Überlegung aus, daß sich in Analogie zu Chloroform, Chloraethyl oder Trichloraethylen neue mit Halogenen substituierte Hydrocarbone finden lassen müßten, die gegenüber ihren Ausgangsprodukten stärkere narkotische Wirksamkeit zeigten. Er dachte dabei zunächst an mit Fluor substituierte Verbindungen, wie sie bereits als Treibgase für Aerosole und Kältemittel in der Industrie verwendet wurden. In jahrelangen Versuchen wurden zahlreiche derartige Substanzen erprobt. Schließlich zeigte das 1,1,1-Trifluor-2-brom-2-chloraethan in zahlreichen Kriterien so überlegene Eigenschaften, daß es nach umfangreichen pharmakologischen Untersuchungen im Jahre 1956 für die klinische Erprobung freigegeben wurde. Dabei zeigte sich tatsächlich eine weitgehende Übereinstimmung mit dem "idealen Narkotikum". Es kam unter dem Handelsnamen Fluothane* auf den Markt. Der internationale Freiname lautet Halothane. Diese Bezeichnung soll hier nun weiter gebraucht werden.

*Fluothane, Rhein-Pharma, Arzneimittelgesellschaft m.b.H., Heidelberg

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die klinischen Erfahrungen der zurückliegenden 10 Jahre daraufhin zu überprüfen, ob sich das uneingeschränkt positive Urteil der ersten Jahre heute noch in vollem Umfang aufrecht erhalten läßt. Ferner soll diese Untersuchung ergänzt werden durch Daten, die einer Auswertung von 324 Anaesthesie - Journalen entstammen. In ihnen wurden Narkoseverläufe protokolliert, die sich bei der ersten Verwendung des neuen Ultrakurz-narkotikums Propanidid zur Einleitung einer Halothane - Narkose ergaben. Propanidid ist der internationale Freiname für ein unter dem Namen Epontol** im Handel befindliches Medikament.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Halothane hat die chemische Formel $\begin{array}{c} \text{F} & \text{H} \\ | & | \\ \text{F}-\text{C}- & \text{C}-\text{Br} \\ | & | \\ \text{F} & \text{Cl} \end{array}$. Es ist eine farb-

lose, klare, etwas süßlich aber nicht unangenehm riechende Flüssigkeit. In der folgenden Tabelle werden einige seiner praktisch wichtigen Charakteristika mit Äther und Chloroform verglichen.

	Halothane	Äther	Chloroform
Spez. Gew. bei 20°C	1,86	0,718	1,476
Siedep. bei 760 mm Hg	50,2°C	36,5°C	61,0°C
explosionsfähig, entflammbar ?	nein	ja	nein
reagiert es mit Absorberkalk ?	nein	nein	nein
ist es verdampfbar in Luft, O ₂ , CO ₂ und N ₂ O ?	ja	ja	ja
Chemische Dekompositionseigung	an Licht und Luft zu Phos- gen und HCl	an Licht und Luft in Per- oxyde und Aldehyde	an Licht und Luft zu Phos- gen und HCl

Zur letzten Zeile ist zu bemerken, daß die chemische Stabilität durch Zusatz von 0,01 Vol.% Thymol wesentlich verbessert wird, so daß es unter Verwendung brauner Flaschen und bei kühler Lagerung unbegrenzt haltbar bleibt. Nur in Gegenwart von Wasser oder

**Epontol, Farbenfabriken Bayer A.G., Leverkusen.

Wasserdampf kann es mit bestimmten Metallen wie Messing, Aluminium und Zinn reagieren. Gummi wird durch Kontakt mit flüchtigem Halothane nach längerer Zeit brüchig.

In einer weiteren Tabelle werden die Löslichkeits- bzw. Teilungskoeffizienten von Halothane, Äther und Chloroform gegenüber bestimmten Medien miteinander verglichen:

	Halothane	Äther	Chloroform
Wasser-Gas-Teilungskoeffizient	---	15,5	4,6
Fett-Wasser-Teilungskoeffizient	330	3,2	100
Blutlöslichkeitskoeffizient	3,6	14,0	10,0

Hieraus wird ersichtlich, daß für die in Blut gelösten Narkotika Äther und Chloroform das Lösungsmittel (nämlich Blut) eine Art Speicher bildet, aus dem es nach und nach an stark lipoidhaltige Organe wie z.B. das Großhirn abgegeben wird, aus dem es aber auch nur langsam wieder in die Lunge diffundiert. Hingegen löst sich Halothane quantitativ nur sehr wenig in Blut, wird rasch an Gehirn und Fettgewebe angeflutet und auch rasch wieder eliminiert. Sein Lipoidlöslichkeitskoeffizient ist rund dreimal höher als der des Chloroform und rund hundertmal höher als der des Äthers.

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit:

Die bereits erwähnte kurze An- und Abflutungszeit bedingt eine gute Steuerbarkeit, birgt aber auch die Gefahr einer raschen Überdosierung in sich. Die analgetische Potenz soll wieder an Hand einer Tabelle mit gleich wirksamen Mengen von Äther und Chloroform verglichen werden. Sie wurde in Anlehnung an HÜGIN (74) aufgestellt:

	Halothane	Äther	Chloroform
Luft - Vol.%	0,6	3	0,4
Partialdruck in Luft in mm Hg	4,5	23	3

Hinsichtlich seiner Wirksamkeit in geringen Mengen ist also Halothane dem Chloroform verwandt. RAVENTOS und SUCKLING (115) haben an Hunden und Affen mit 2 bis 4 Vol.% Halothane in reinem Sauerstoff nach 2 bis 5 Minuten ohne Durchlaufen eines Excitationsstadiums eine Narkosetiefe von II_{2-3} nach GÜDEL erreicht. Zur Aufrechterhaltung derselben benötigten sie 0,8 bis 1 Vol.%. Die Einleitungsphase dauerte unter Chloroform doppelt und unter Äther viermal so lange. Wenn nach sechsständiger Narkosedauer Halothane abgesetzt wurde, erwachten die Tiere innerhalb 10 bis 20 Minuten. Folgende Werte wurden für die Halothane-Konzentration in Blut während der einzelnen Narkoseabschnitte ermittelt:

	Blutkonzentration
Nach 16 Min 2,8 Vol.% Halothane in O_2	17 bis 20 mg %
Nach Rückgang auf 0,8 Vol.%	14 mg %
10 Minuten nach Absetzen	7 bis 9 mg %
Beim Auftreten erster Spontanbewegungen	4 bis 5 mg %
Bei versuchsweisem Atemstillstand	28 bis 35 mg %

Die in der zweiten Zeile angegebene Konzentration von 14 mg % entspricht einem Narkosestadium von II_{2-3} nach GÜDEL, ist also halb so hoch wie bei Atemstillstand.

BRYCE-SMITH und O'BRIEN (18) hatten am Menschen bei Verdampfen von Halothane in atmosphärischer Luft in einer Konzentration von 1 Vol.% innerhalb zwei Minuten Bewußtseinsverlust und nach Steigerung auf 2 Vol.% innerhalb derselben Zeit ein Narkosestadium von II_{3-4} nach GÜDEL beobachtet. Zur Aufrechterhaltung benötigten sie etwa 1 Vol.%. Nach Absetzen war in einem Zeitraum von 2 bis 3 Minuten völliges Erwachen eingetreten.

Halothane fand rasch Eingang in alle Anaesthesiezentren der Erde. Es kamen Berichte aus England (80), Canada (31,74,83,95,128) und etwas später wieder aus England (23,25,97,98). Danach setzte sich Halothane auch in den USA, auf dem europäischen Festland und endlich in der ganzen Welt durch. Alle Autoren bestätigten im wesentlichen nur die bereits geschilderten Tatsachen. Auffallend häufig war in der Anfangszeit noch von Atem- und Herzstillständen berich-

tet worden. Sie ließen sich aber in der Regel allein mittels Anwendung reinen Sauerstoffs in kontrollierter Beatmung beheben. Wahrscheinlich waren diese Zwischenfälle der ungenügenden Anpassung der Narkoseführung zuzuschreiben, die ja viel größere Aufmerksamkeit und eine exaktere Dosierung erforderte als bei Äther. Auch ist ja das jeweils vorherrschende Narkosestadium infolge Fehlens jeder Excitation nicht so einfach abzulesen. So wie man sich bei einer Überdosierung über die wirkliche Narkosetiefe täuschen kann, so wird auch manchmal keine ausreichend tiefe Analgesie erreicht. Mit den heute verfügbaren gut kalibrierten Verdampfern machen aber solche Dosierungsfragen kaum noch Schwierigkeiten. Die meisten Autoren vermissen übereinstimmend eine genügende Muskelererschaffung und empfehlen in bestimmten chirurgischen Situationen die Anwendung eines Muskelrelaxans.

2. Wirkung auf Respirationstrakt, Atmung und Digestionstrakt:

Alle Berichterstatter sind sich darin einig, daß Halothane die Schleimhäute nicht reizt und auch ohne Praemedikation mit Atropin Salivation und Sekretion hemmt. Brechreiz oder Erbrechen in der Einleitungs- und Aufwachphase zählen im Unterschied zu Äther und Chloroform zu den größten Seltenheiten (128) und sind höchstens zu beobachten, wenn durch unsachgemäß forcierte Überdruckbeatmung an nicht intubierten Patienten halothanehaltiges Narkosegas in den Magen gepumpt wird oder wenn man vor Erreichen des Toleranzstadiums gewaltsam einen Rachentubus einführt. Außerdem besteht ein deutlicher broncholytischer Effekt, der Halothane bei Asthma bronchiale, Emphysem oder spastischer Bronchitis als besonders geeignet erscheinen läßt, (28,54,123). Infolge einer hypothetischen oberflächenanaesthetischen Wirksamkeit sind auch nach wenigen Minuten alle pharyngealen und laryngealen Reflexe erloschen. Man kann daher auch ohne Zuhilfenahme eines Relaxans intubieren.

RAVENTOS (116) zeigte im Tierversuch, daß es unter Halothane zu einer der Narkosetiefe direkt proportionalen Atemdepression kommt, die sich in verschieden stark ausgeprägter Tachypnoe bei gleichzeitiger Verringerung des Atemzugs- und -minutenvolumens kundtut. NUNN (109) konnte auf Grund eingehender spirometrischer Untersuchungen am Menschen zeigen, daß eine genügende Arterialisierung

des Blutes unter der atemdepressorischen Wirkung von Halothane nur bei Zufuhr von 35 % Sauerstoff im Narkosegasgemisch gewährleistet ist. Zahlreiche Autoren beschreiben eine leichte respiratorische Acidose. Sie soll der atemdepressorisch bedingten CO_2 -Retention zuzuschreiben sein. HOLMDAHL und PAYNE (73) kamen zu folgenden Werten: In Halothane-Narkose trat eine Atemfrequenzsteigerung von 21 auf 34/Min., eine Abnahme des Atemzugsvolumens von 338 auf 185 ml und des Atemminutenvolumens von 7,1 auf 6,1 l auf. Zur Kontrolle wurde das Halothane vorübergehend abgeschnallt und nur mit Lachgas weitergearbeitet. Dabei erhöhte sich das Atemzugsvolumen wieder auf 300 ml, das Minutenvolumen auf 8 l und die Frequenz hatte mit 29/Min. den Ausgangswert nicht ganz erreicht. Der P_{CO_2} stieg innerhalb des Halothane-Abschnittes von 40 auf 50 und blieb damit unter der Grenze einer nennenswerten Acidose. Die Autoren vermuten in Halothane eine stoffwechselsenkende, also O_2 -sparende Komponente, in deren Gefolge auch weniger CO_2 produziert wird. Nach DOBKIN et al. (39) wirkt Chloroform stärker atemdepressorisch und verursacht meßbare Acidosen. Bei Überdosierung bewirkt Halothane nacheinander Atemdepression, Bradycardie, Atemstillstand, Herzstillstand. Zwischen Atem- und Herzstillstand verstrichen im Tierversuch etwa 10 Minuten. Beim Menschen waren bis zum Stadium des Atemstillstands in der Regel alle Symptome reversibel und konnten nach Abschalten der Narkosegase und Zufuhr von reinem O_2 unter kontrollierter Beatmung rasch wieder behoben werden.

3. Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

a. Wirkung auf den Herzmuskel

Wie DUDZIAK (41) erst kürzlich am isolierten Warmblüterherzen beweisen konnte, hat Halothane auch eine depressorische Wirkung auf das Myocard. Es lähmt das Erregungsbildungs- und -leitungssystem, was auf einen Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels zurückzuführen ist. So kommt eine negativ inotrope, chronotrope, dromotrope und bathmotrope Wirkung des Halothane zum Vorschein, die bisher kaum beachtet wurde. Im Tierversuch war der Parasympathikus durchtrennt und konnte somit nicht im Sinne einer Parasympathikomimetik gereizt worden sein. Auf Calciumzufuhr stellte sich sofort wieder die Ausgangslage ein ebenso wie bei alleinigem Abschalten des Halothane. GOLDBERG et al. (55) konn-

ten Halothane-Effekte am Herzmuskel durch Digitalis beseitigen. URSINUS et al. (135) stellten im EKG unter tiefer Halothane-Narkose Überleitungszeitverlängerungen auf der P-Q-Strecke fest. Einerseits wird im Herzmuskel weniger O_2 verbraucht, andererseits fanden aber zahlreiche Autoren wie BLACK et al. (7) und JOHNSTONE et al. (81,82) unter O_2 -Mangel, bzw. CO_2 -Anreicherung unter Halothane Reizleitungsstörungen wie sie auch auf vasopressorische Substanzen zu beobachten waren (14,48,114,143). Letztere verursachen ja infolge arterieller Vasokonstriktion ebenfalls eine geringere O_2 -Versorgung des Herzmuskels. KATZ et al. (84) konnten nachweisen, daß zur Herabsetzung der Blutungsgefahr ins Operationsgebiet instilliertes Adrenalin in Lösungen von 1 : 10000 oder 1 : 20000 (98) keine Arrhythmien verursacht. Diese Wirkung scheint also an die intravenöse Applikationsweise gebunden zu sein. Denn andere Autoren berichten z.B. von einem sofortigen Herzstillstand nach Verabreichung adrenalinhaltiger Lösungen gleicher Konzentration ins Venen reiche Parametrium.

Besonderes Interesse verdient noch die Halothane-Wirkung auf bereits vorgeschädigte Herzen oder funktionelle Rhythmusstörungen. So beschreibt JOHNSTONE (80) völliges Verschwinden einer ventrikulären Extrasystolie auf Halothane. In einem weiteren Fall traf dies auch für Vorhofflimmern zu, das allerdings nach Beendigung der Narkose wieder zum Vorschein kam. Bei absoluten Arrhythmien vom schnellen Typ half Halothane allein schon zu einer Frequenznormalisierung. Besonders gut sprachen pectanginöse Zustände auf Halothane an. Die Patienten waren darauf oft noch tagelang beschwerdefrei.

b. Wirkung auf den Kreislauf:

Übereinstimmend machen sämtliche Autoren auf die blutdrucksenkende Wirkung des Halothane aufmerksam. Sie beruht auf einer peripheren Gefäßdilatation und - wie neuerdings bewiesen - auch auf einer depressorischen Wirkung auf den Herzmuskel selbst (41). Ferner verursacht Halothane nach einigen Berichten auch eine geringfügige Sympathikusblockade (69,136,137), wie VASALLO et al. nachgewiesen haben. Es gelang ihnen nämlich, die Enzymhemmung in der Grenzstrang-Ganglienzelle direkt enzymhistochemisch sichtbar zu machen. Infolge ihrer geringfügigen Lähmung läßt auch die Blutverteilungsfunktion der Vasomotoren nach, was sich besonders

bei Lageveränderungen auswirkt. Vom Standpunkt des Chirurgen und besonders des Neurochirurgen aus gesehen ist die mild hypotensive Wirkung manchmal direkt erwünscht und wird zur Blutungsverringerung im Operationsfeld noch gefördert (26,45,107). Halothane hat sich auch in der künstlichen Hypothermie sehr bewährt (12,34). Die periphere Gefäßdilatation führt schon bei Zimmertemperatur zu Wärmeverlusten und läßt bei gezielter Hypothermie natürlich die gewünschte Temperatursenkung viel rascher eintreten.

Zum Abschluß des Kapitels Herz- und Kreislaufwirkungen soll noch von einer quantitativen Erfassung der geschilderten Phänomene berichtet werden, die DEUTSCH et al. (38) vorgenommen haben. Sie fanden an freiwilligen Versuchspersonen in reiner Halothane-O₂-Narkose bei einer Dampfkonzentration von 1,5 bis 2 Vol.% ein um 15 % verringertes Herzschlag- und -minutenvolumen. Der arterielle Blutdruck war um 28 % , der periphere Gefäßwiderstand um 18 % gesenkt.

4. Wirkung auf Zentralnervensystem und Vegetativum:

Im Wesen der Narkose liegt die Dämpfung aller nervös gesteuerten Lebensvorgänge. Wenn auch ihr Mechanismus bis heute nicht ganz geklärt ist, so kann man doch unter Zuhilfenahme des EEG ihren Verlauf und ihre Tiefe registrieren. VOURC'H (143) hat zu diesem Zweck bei einem 27-jährigen Appendektomiepatienten während der Narkose ein EEG abgeleitet. Er sah innerhalb der ersten fünf Minuten die Alphawellen verschwinden. Rasche Wellen kamen dann nicht mehr zustande. Die Veränderungen gingen sehr langsam vonstatten. Danach setzte sich der Cerebralrhythmus aus langsamen und regelmäßigen Oscillationen (3 bis 4 Wellen/Sec.) zusammen. Sie verlangsamten sich allmählich. Das Stadium der Pausen wurde aber nicht erreicht. Chirurgische Reize machten sich im EEG mit Zeichen bemerkbar, die denen der Narkoseeinleitungsphase verwandt waren. Gleichsinnig reagierte das EEG auch auf andere Reize wie Lagewechsel, Lärm, etc. Beim Absetzen von Halothane traten schon nach 10 Sekunden die Rhythmen der Einleitungsphase in den Vordergrund. Dieser Verlauf veranschaulicht, daß Halothane ein gutes Hypnotikum, ein mittelstarkes Analgetikum, aber ein unbefriedigendes Muskelrelaxans darstellt. Es dämpft das Atemzentrum.

NOVOA (108) vermutet aber auch eine durch Hemmung des Brechzentrums ausgelöste antiemetische Wirkung.

Das Vegetativum wird durch Halothane ebenfalls gedämpft. Wie bereits oben erwähnt, hat dies VASALLO (136,137) histochemisch an den sympathischen Grenzstrangganglien bewiesen. Halothane wirkt aber nicht streng parasympathikomimetisch, was auch in seiner Hemmung von Salivation und Sekretion zum Ausdruck kommt. Nur macht sich die Sympathikushemmung im Verlauf der Narkose drastischer bemerkbar. Daß noch ausreichende Sympathikusreserven vorliegen, kann man zeigen, indem man das zur Praemedikation verordnete Atropin spritzt, damit den Vagus zusätzlich hemmt und so freigibt, was an Sympathikusaktivität antagonistisch gebunden war. JOHNSTONE (80) schreibt der mäßigen Sympathikusblockade auch ein Ausbleiben der nach Äthernarkosen regelmäßigen Schockzustände zu.

5. Wirkung auf die Muskulatur:

WATLAND et al. (146) reizten im Tierversuch unter Anwendung verschiedener Anaesthetika die Muskulatur des Gastrocnemius der Ratte mittels einmaliger Stromstöße und mittels Dauertetanus. Äther hatte eine depressive Wirkung auf den Reizerfolg. Cyclopropan und Chloroform steigerten die Erregbarkeit. Halothane hingegen verursachte keine meßbare Änderung der Reizschwelle.

6. Wirkung auf die Leber:

Wohl über keinen Teilaspekt der Nebenwirkungen eines Narkotikums ist in den letzten Jahren eine solche Fülle von Publikationen erschienen wie über dieses Kapitel. Im Rahmen dieser Arbeit können aber nur die wichtigsten Grundzüge dargestellt werden.

Im Tierversuch gingen die einzelnen Autoren (116) hinsichtlich quantitativer und zeitlicher Exposition gegenüber Halothane bis an die letale Grenze. Chloroform verursachte dosis- und zeitabhängig alle Grade der Leberschädigung bis zur massiven Nekrose. Im Gegensatz dazu ist es jedoch mit Halothane bis heute in keinem einzigen Fall gelungen, über gewöhnliche Fettinfiltrationen hinausgehende ernstere Schädigungen auszulösen. Alle auf Halothan zurückzuführenden Erscheinungen waren reversibel. Daran hat sich auch

unter so extremen Bedingungen wie LITTLE (90,91) sie schildert, der Hunden flüssiges Halothane direkt in den Magen instillierte, nichts geändert. JONES et al. (79) stellten Versuche zum Vergleich der Hepatotoxizität von Chloroform, Vinyläther, Äthyläther und Halothane an. Dabei rief Halothane selbst in 100 prozentiger Konzentration lediglich reversible Fettinfiltrationen hervor. Damit wurden die schon 1956 von RAVENTOS (116) und anderen (60,63,103,128,129,138) erhobenen Befunde erneut bestätigt, nach denen toxische Nebenwirkungen einer Halothane-Narkose - falls überhaupt nachweisbar - niemals das Maß dessen überschritten, was man bereits im Gefolge von Äther oder Cyclopropan beobachtet hatte. Beim Menschen kamen sämtliche Autoren (1,15,25,51,52,80,106, 119,120,129) zu derselben Auffassung. WILSON et al. (147) hatten nach einer 23-stündigen Halothane-Narkose keine Leberschädigung gesehen. VISSER et al. (141) berichten von zwei Patienten. Der eine hat innerhalb von 15 Wochen 43 Halothane-Narkosen bekommen, der andere 49 innerhalb von 7 Monaten. Es traten keine Zeichen einer Leberschädigung auf. Noch extremer gelagerte Fälle teilt HUGIN (75) mit. In seinem Zuständigkeitsbereich wurden an vier verschiedenen Kindern nacheinander 70, 40, 30 und 12 Halothane-narkose durchgeführt. Niemals war eine Leberschädigung zu beobachten. Noch zahlreiche andere Autoren (35,129,139) sind immer wieder zu der Überzeugung gekommen: Halothane allein ist nicht in der Lage, die Leber irreversibel zu schädigen. In der Tat ist bis heute kein einziger Fall bekannt geworden, in dem ein präoperativ lebergesunder und medikamentös nicht mit toxischen Substanzen vorbehandelter Patient nach einer reinen Halothane-Narkose irgendwelche Leberstörungen gezeigt hätte. Ja, dieses Anaesthetikum ist in seiner Anfangszeit sogar geradezu als Mittel der Wahl bei bereits bestehenden Lebererkrankungen bezeichnet worden (49,52,80,94). Diese Situation hat sich erst 1958 nach Mitteilung der beiden ersten postoperativen Todesfälle nach Halothane-Narkosen (24,140) gewandelt. Bis Ende 1964 sind dann auch aus der übrigen Weltliteratur noch 32 weitere Fälle postoperativer Leberkomplikationen bekannt geworden (4,16,21,30,37,44,59,70,89,132,133,134,144), davon etwa 18 mit Todesfolge. Ungeachtet der Tatsache, daß die Literatur auch einige Fälle postoperativen Leberversagens nach anderen Anaesthesieformen wie Äther-, Cyclopropan-, ja Spinalanaesthesie verzeichnet (75), hat man zunächst voreilig dem "möglicherweise zufällig im Spiel gewesenem" Halothane (75) allein die Schuld gegeben. Jedenfalls

hat die Diskussion um seine Rolle beim Auftreten postoperativer massiver Lebernekrosen immer weitere Kreise gezogen. Pathologie, Enzymhistochemie, Immunologie und Pharmakologie haben sich des Problems angenommen, sind aber noch zu keiner endgültigen Lösung gekommen. Denn die mitgeteilten Befunde verschließen sich weiterhin einer Deutung mit den herkömmlichen Vorstellungen. Zumindest eine Erkenntnis hat sich mittlerweile doch klar abgezeichnet, nämlich daß es sich bei den beschriebenen Fällen um sehr komplexe Kausalzusammenhänge handelt und daß es unmöglich ist, eine Substanz wie Halothane allein anzuschuldigen.

Geht man von der Annahme aus, Halothane könne toxisch wirken wie etwa Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, dann müßten sich mit ihm auch in ihrer Intensität dosis- und zeitabhängige Veränderungen an Organparenchymen hervorrufen lassen. Das ist aber nicht der Fall. Im Gegenteil: oben wurde erwähnt, daß sich selbst unter extremsten Expositionen niemals etwas derartiges zugetragen hat. Ist aber eine massive Lebernekrose aufgetreten, dann war das Geschehen fast immer auf die Leber beschränkt, höchstens sekundär ließ sich dann terminal noch eine Schädigung der Nieren nie aber anderer Organe nachweisen. Außerdem müßten sich toxische Einflüsse unter gleichen Bedingungen in jedem Fall auch im Tierversuch reproduzieren lassen. Das ist aber niemals auch nur annäherungsweise gelungen.

Ätiologisch hat man noch ein allergisches Geschehen in Erwägung gezogen. Einzelne Phänomene wie z.B. das regelmäßig beschriebene Erythem, die Urticaria, die oft sehr ausgeprägte Eosinophilie, die Gelenkschmerzen oder das Auftreten des Leberversagens erst nach der zweiten oder dritten Narkose lassen bei oberflächlicher Betrachtung an eine allergische Genese denken. Auch allergisch bedingte Ikterusfälle sind beschrieben. Doch zeigt sich bei genauerem Zusehen, daß diese Deutung an den wesentlichen Tatsachen vorbeigeht. Die erwähnte zweite oder dritte Halothane-Narkose mußte meist erst aus Veranlassung einer notwendigen operativen Revision des Oberbauchs vorgenommen werden, zu der man sich wegen plötzlich aufgetretener unerklärlicher Oberbauchsymptome gezwungen sah. Sie stellten aber in Wirklichkeit keine Indikation für chirurgisches Eingreifen dar, sondern waren - wie sich regelmäßig später herausstellte - bereits Vorboten der sich abzeich-

nenden Katastrophe. Es konnte also gar keine Allergie vorgelegen haben, weil auch noch keine Exposition stattgefunden hatte. Ferner wäre der Begriff Allergie erst dann erfüllt, wenn sich zwischen ihrem Auftreten und der Exposition gegenüber dem auslösenden Agens ein fester statistischer Zusammenhang herstellen ließe, etwa von der Art, daß z.B. auf 10000 Halothanenarkosen ein bestimmter Prozentsatz allergischer Reaktionen zu verzeichnen wäre. Das ist aber wiederum nicht der Fall. Auch ist niemals von einer Halothane-Allergie aus einem Personenkreis berichtet worden, der die größte Exposition aufweist, wie etwa Anaesthesisten, Operationspersonal, Fabrikarbeiter, die mit der Herstellung von Halothan beschäftigt sind.

Andere Kausalketten, in die sich Halothane als ursächlicher Faktor einreihen ließe, sind nicht bekannt und werden auch aus der Analyse der mitgeteilten Krankengeschichten nicht evident. Man hat viel eher den Eindruck, daß Halothane "zufällig dabei war" (75), als sich jeweils die Katastrophe an der Leber abspielte. Auch die Rolle einer im Rahmen eines anderen Geschehens verschlimmernden Komponente mag man ihm nur ungern zubilligen, wenn man bedenkt, daß es doch wie erwähnt gerade bei schwersten Lebererkrankungen, ja selbst nach ausgedehnten Verbrennungen unzählige Male erfolgreich angewandt worden ist. Dies umso mehr, als auch im Tierversuch Halothanenarkosen unter stark leberbelastenden Bedingungen erprobt wurden wie z.B. Hypoxie, Hypercarbie, Hunger, Seleniumvergiftung (75). Dabei kam es niemals zu einem irreversiblen Leberschaden. Man hat also weiter gesucht und sich dabei der Tatsache erinnert, daß es eine ganze Reihe von potentiell leberschädigenden Einflüssen gibt. Im einzelnen kam man zu folgender Zusammenstellung:

1. Der Operations-Stress als solcher.
2. Hunger im Sinne einer prae- oder postoperativ entstandenen Verarmung der Leber an Eiweiß und Glykogen.
3. Hypoxämie auf Grund bereits bestehender Krankheiten oder auf Grund einer intraoperativen O_2 -Mangelversorgung.
4. Hyperkarbie infolge mangelnder CO_2 -Eliminierung.
5. Nicht elektrolytgerechte Infusionen in größerer Zahl.
6. Zellgifte jeder Art.

7. Transfusionen mit hämolytisch verändertem, nicht gruppen-gerechtem oder durch Bakterien oder Viren infiziertem Blut.
8. Hämorrhagisch bedingte Hämolyse.
9. Schocksymptome, die mit Lebermangeldurchblutung bzw. Entstehung toxischer Substanzen einhergehen.
10. Alle adrenergischen Erscheinungen, die eine Verengung des arteriellen Schenkels der terminalen Strombahn bedingen, seien sie durch medikamentös verabreichte Katecholamine oder ein Überwiegen des Sympathikotonus verursacht.
11. Allergene jeglichen Ursprungs.
12. Bakterien, vor allem cholangitischen Ursprungs.
13. Viren, in erster Linie das Hepatitis-Virus A und das Virus B des homologen Serumikterus.
14. Durch Potenzierung toxisch wirkende Einflüsse infolge gleichzeitiger Anwendung mehrerer narkotisch oder sedativ wirkender Substanzen.

Ein Zusammenwirken mehrerer der genannten Faktoren kann von der Leber bis zu einem Schwellenwert ertragen werden, jenseits dessen ihre Enzymaktivität nicht mehr ausreicht, um alle Einflüsse zu verarbeiten. Dann erfolgt der Zusammenbruch schlagartig.

Bei der Suche nach weiteren ursächlichen Faktoren kann man sich auch dem Eindruck nicht ganz verschließen, daß dem räumlichen und zeitlichen Auftreten der Leberkomplikationen nach Halothane eine Art Epidemiologie innewohnt, die derjenigen der infektiösen Hepatitis verwandt ist. Nimmt man hinzu, daß gerade diese Krankheit in der ganzen Welt sprunghaft im Zunehmen begriffen ist, dann tritt statistisch gesehen eine postoperative Leberschädigung immer noch viel seltener auf, als man dies für das rein zufällige Zusammentreffen einer akuten Hepatitis mit einer Narkose-Indikation errechnen würde.

Ferner muß daran gedacht werden, daß - zumal in England und Amerika - Medikamente mit möglichen allergisierenden Eigenschaften wie Sulfonamide, Antibiotika, Sedativa, Antirheumatika oder Analgetika in allen Bevölkerungskreisen so weit verbreitet sind, daß allein schon die hieraus resultierende Allergiebereitschaft ausreichen würde, um gelegentliches schweres Leberversagen zu erklären.

Es muß abgewartet werden, ob sich in nächster Zeit weitere Fälle von akuter Lebernekrose zutragen. Jedesmal muß dann sorgfältig geprüft werden, ob einer oder mehrere der aufgezählten Faktoren im Spiel waren. Gegenwärtig kann jedenfalls zu den aufgeworfenen Fragen noch nicht abschließend Stellung genommen werden. Trotz aller Tragik der berichteten Fälle von Leberkomplikationen im einzelnen reicht eine Zahl von 18 Todesfällen auf etwa 15 Millionen Halothane-Narkosen nicht aus, um dieses wertvolle Anaesthetikum zu verbannen, wie das vorgeschlagen worden ist. Für eine solche Maßnahme müßten schon einleuchtendere Gründe vorgebracht werden.

7. Wirkung auf die Niere:

In Analogie zu dem über die Leber Gesagten läßt sich ausführen, daß Halothane allein weder im Tierversuch noch beim Menschen das Nierenparenchym irreversibel geschädigt hat. Als schwerstes Ereignis war nur einmal eine trübe Schwellung der proximalen Abschnitte der Tubuli contorti mit leichter Dilatation festgestellt worden (116, 129). Im Tierexperiment war in tiefer Halothane-Narkose die glomeruläre Filtration etwas verringert (8), stellte sich aber danach sofort wieder auf normale Werte ein. Chloroform hingegen verursachte sofort in ihrer Schwere expositionsabhängige irreversible, aber reproduzierbare Schäden, die von der trüben Schwellung bis zur schweren Nekrose reichten.

8. Metabolismus und Toxizität:

RAVENTOS sowie DUNCAN und RAVENTOS (42, 116) haben die auf diesem Gebiet grundlegenden Untersuchungen durchgeführt. Sie konnten zeigen, daß im Halothane-Molekül die $-C F_3$ -Gruppe die chemische Stabilität und Reaktionsträgheit der Verbindung bedingt. Lediglich unter Lichteinfluß könnte Brom oder Chlor abgespalten werden (130), was aber der Zusatz von 0,01 Vol.% Thymol in ausreichendem Umfang verhindert. Auf Grund seiner chemischen Trägheit kann Halothane nicht abgebaut werden und tritt nicht in den intermediären Stoffwechsel ein. Jedenfalls ist es bis heute nicht gelungen, Metaboliten des Halothane im Organismus nachzuweisen.

Bei Ratten, die 1,5 Vol.% Halothan in reinem O_2 zugeführt bekamen,

stellte man durch Tötung nach gewissen Zeitabschnitten die Kumulationsgeschwindigkeit fest und fand, daß schon nach 10 Minuten 32 mg Halothane/100 g Körpergewicht (KG) aufgenommen worden waren. Die weitere Aufnahme erfolgte langsamer. Nach 3 Stunden fanden sich 170 mg/100 g KG. Die Kumulation ging aber noch weiter.

Mäuse wurden 2 Stunden einer Konzentration von 1,5 Vol.% Halothanedampf ausgesetzt. Dann wurde die weitere Zufuhr abgeschaltet. Die Tiere hatten zu diesem Zeitpunkt bis 200 mg/100 g KG kumuliert. Danach kam es zu einer logarithmischen Abnahme. Nach 20 Minuten fanden sich noch 150 mg/100 g KG, nach 2 Stunden 15 mg/100 g KG. Die Ausscheidungshalbwertszeit lag bei 30 Minuten.

Nach Zufuhr einer konstanten Konzentration von 1,5 Vol.% Halothane über eine Zeit von 6 Stunden fand sich im Rattenblut eine ebenfalls über 6 Stunden konstante Konzentration von 20 mg %. In Gehirn und Leber war die Kumulation am ausgeprägtesten. Sie betrug nach 30 Minuten 20 mg/100 g KG, nach 6 Stunden 45 bis 50 mg/100 g Organgewicht. Sie wurde nur vom perirenal Fettgewebe noch übertroffen. Dort fanden sich nach 30 Minuten schon 55 mg/100 g KG und nach 6 Stunden 950 mg/100 g KG. Danach ging die Kumulation sogar noch weiter.

Ratten wurden 2 Stunden lang einem Luftstrom ausgesetzt, der 1,5 Vol.% Halothane enthielt. Nach Abschalten der Zufuhr nahm die Konzentration logarithmisch ab. Sie betrug nach 1 Stunde noch 1,4 mg %. Das entsprach einer Ausscheidungshalbwertszeit von 14 Minuten. Nach 20 Minuten traten bei einer Konzentration von 7,5 mg % erste Spontanbewegungen auf. Im venösen Blut erfolgte der Konzentrationsabfall zuerst steil, dann ebenfalls logarithmisch. Nach 10 Minuten waren noch 12 mg % nachweisbar, nach 1 Stunde 6 mg %. Die Ausscheidungshalbwertszeit lag bei 45 Minuten. Im perirenal Fett fand ein Abfall von 310 auf 230 mg/100 g in 20 Minuten statt. Nach 1 Stunde stellte man noch 180 mg/100 g KG fest. Die Ausscheidungshalbwertszeit betrug wie für das Venenblut 45 Minuten.

In der Ausatemluft konnte man zuerst 1,2 bis 1,5 Vol.% messen, nach 3 Stunden noch 0,12 bis 0,3 Vol.%. Erst nach Ablauf von 9 bis 10 Stunden war die Gesamtmenge ausgeschieden. Als nach

20 Minuten erste Spontanbewegungen auftraten, lag die Konzentration in der Ausatemluft noch bei 8 bis 10 mg %. Das entsprach einer Dampfkonzentration von 1 Vol.%.

Der Nachweis eines anderen Ausscheidungsmodus gelang nicht. Es konnten nirgends Metaboliten des Halothane festgestellt werden.

Für den Menschen ergaben sich folgende Werte, die an 13 Patienten ermittelt wurden:

Nach Inhalation eines Gasgemisches von N_2O zu O_2 wie 1 zu 1 mit einer Halothane-Dampfkonzentration von 1,5 bis 2,5 Vol.% im offenen System fanden sich 10 bis 15 Minuten nach Beendigung der Narkose im Venenblut 2 bis 4,5 mg %. Die Clearance-Halbwertszeit betrug 20 bis 26 Minuten und zeigte sich der Narkosedauer direkt proportional.

Wenn im geschlossenen System eine Konzentration von 0,2 Vol.% in einem reinen O_2 -Strom von 200 ml/Minute 3 Stunden lang zugeführt wurde, konnte im Atembeutel zu keinem Zeitpunkt eine Änderung der Konzentration nachgewiesen werden.

Da Halothane nur über die Lungen ausgeschieden werden kann, besteht ein hohes venös - arterielles Konzentrationsgefälle. Die arterielle Konzentration reicht zu keiner narkotischen Wirkung.

9. Wirkung auf andere physiologische Konstanten:

Man hat unter Halothane einen Anstieg des Kaliums im Serum beobachtet (39). Die Autoren teilen allerdings keine genauen Werte mit. Dasselbe gilt für die andere Beobachtung, nämlich den leichten Blutzuckeranstieg unter Halothane, der jedoch unter den für Chloroform und Äther gemessenen Werten blieb (24). Infolge der ausgeprägten Vasodilatation kommt es unter Halothane zu einer vermehrten zirkulierenden Gesamtblutmenge.

IV. Halothane in der praktischen Anaesthetie

1. Praemedikation

a. Parasympathikolytikum:

Im Gegensatz zum Äther mit seinen starken adrenergischen Eigenschaften wirkt Halothane depressorisch. Unter seiner Gegenwart können also Vagusreflexe verhängnisvoll werden. Es empfiehlt sich daher, ihnen gleich durch ein Vagolytikum wie Atropin entgegenzuwirken. Die Dämpfung des Vegetativums wird dadurch mehr auf die parasympathische Seite verschoben. Sollten im Verlauf einer Halothane-Narkose Herzarrhythmien, Bradycardie oder eine zu excessive Hypotonie auftreten, so kann auch mehrmals eine Dosis von 0,5 mg i.v. gegeben werden. Dies ist jedoch erfahrungsgemäß im allgemeinen nicht öfter als einmal erforderlich. Zuerst sollte immer versucht werden, die genannten Zeichen durch Drosselung der Halothanezufuhr, allerdings ohne zu starkes Abflachen der Narkose, zu beheben. Gelingt dies weder durch die eine noch durch die andere Maßnahme, dann liegt eine andere Ursache als ein zu ausgeprägter Parasympathikotonus vor.

b. Analgetikum:

Bei der Wahl der zweiten Komponente der Praemedikation sollte man von der Überlegung ausgehen, daß Halothane eher einer Ergänzung seiner analgetischen als seiner hypnotischen Fähigkeiten bedarf. Sedativa, vor allem solche von Barbituratcharakter, sollten daher vermieden werden. Dies auch noch aus verschiedenen anderen Gründen. So z.B. weil ihnen eine zusätzliche atemdepressorische Wirkung anhaftet und weil sie eine überflüssige Belastung für die Leber darstellen. Ebenfalls wegen seiner atemdepressorischen Wirkung ist Morphin kontraindiziert. Das Analgetikum Pethidin wird am meisten empfohlen. Für dieses Mittel spricht auch sein günstiger Einfluß auf die unter Halothane häufig beobachtete Tachypnoe.

2. Narkose-Einleitungsphase

Jede Narkose, auch unter einem so schonenden Mittel wie Halothane, bedeutet eine Belastung für den Gesamtorganismus, insbesondere

für die Leber. Wie oben dargestellt wurde, kommt viel darauf an, gefährliche Häufungen solcher Belastungsmomente zu vermeiden. Deswegen sollte man sich von dem Gedanken leiten lassen: möglichst wenige, möglichst harmlose Medikamente in möglichst niedriger Dosierung. Die Narkoseeinleitung mit Halothane allein ist ungefährlicher als mit einem intravenösen Narkotikum. Lediglich psychologische Gründe sprechen für eine Basisnarkose. Hat man sich aber für ein Barbiturat entschieden, dann soll wirklich nur eine Einschlafdosierung verabfolgt werden. Im Propanidid steht neuerdings ein sehr viel günstigeres Mittel zur Verfügung. Weiter unten wird hierauf noch ausführlicher eingegangen.

Falls man sich zu einer intratrachealen Intubation entschlossen hat, empfiehlt es sich, das hierzu gewünschte Muskelrelaxans gleichzeitig mit dem Basisnarkotikum oder unmittelbar im Anschluß daran zu spritzen. Aber auch bei Verwendung von Halothane allein tritt nach 2 bis 3 Minuten ein Narkosestadium ein, das die Einführung des Tubus ohne weiteres gestattet. Hier macht sich auch die oberflächenanaesthetische Wirkung des Halothane vorteilhaft bemerkbar, die die pharyngealen und laryngealen Reflexe weitgehend unterdrückt.

Der Übergang vom Basisnarkotikum auf Halothane soll möglichst "stufenlos" vonstatten gehen. Deshalb wird sofort nach Absetzen der Spritze für das Basisnarkotikum mit der Halothane-Zufuhr durch Maske oder Tubus begonnen. Eine Dampfkonzentration von 2 Vol. % braucht dabei nur in den seltensten Fällen überschritten zu werden. Die Zusammensetzung des Träger-Gasgemisches kann beliebig gewählt und den individuellen Bedürfnissen (Alter, Vorerkrankheiten) weitgehend angepaßt werden. In manchen Fällen empfiehlt sich reiner Sauerstoff als Trägergas. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wählt man aber ein bestimmtes Mischungsverhältnis zwischen Lachgas und Sauerstoff. Dabei sollte eine Konzentration von 25 Vol.% Sauerstoff möglichst nicht unterschritten werden. Aber auch die Lachgaskonzentration sollte mindestens 50 Vol.% betragen. Geringere Konzentrationen sind kaum mehr wirksam. Vor allem muß auf freie Atemwege geachtet werden. Rachen-tubus und Maske müssen in ihrem einwandfreien Sitz öfters überprüft werden. Unter Halothane kann leicht eine Ateminsuffizienz

auftreten. Deswegen sollte die Indikation zur intratrachealen Intubation großzügig gestellt werden. Keinesfalls verzichten sollte man auf sie, wenn lage- oder druckbedingt eine Einengung der Atemexkursionen droht. Für solche Fälle ist außerdem die kontrollierte Beatmung am Platz.

3. Erhaltungsphase:

Bald kann die Höhe der Halothanezufuhr auf eine Erhaltungsdosis gedrosselt werden. Die Konzentration wird nach dem Grundsatz bemessen: so viel wie nötig und so wenig wie möglich. Individuell schwankt die erforderliche Menge in weiten Grenzen, je nach Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Trink- und Rauchgewohnheiten. Eine diese Gesichtspunkte berücksichtigende Anamnese kann wertvolle Hinweise geben. Neue Verdampferkonstruktionen gestatten eine exakte Anpassung an die jeweiligen Bedürfnisse. Die erforderliche Dosis hängt auch von der Wahl der Praemedikation und der Zusammensetzung des Trägergasgemisches ab. Durch vorsichtiges Abflachen der Narkose kann sie leicht ermittelt werden. Man läßt sich dabei zweckmäßigerweise vom Ausmaß des initialen Blutdruckabfalls leiten, der in Abhängigkeit vom Ausgangswert 10 bis höchstens 30 mm Hg nicht überschreiten soll. Er ist der Narkosetiefe direkt proportional. Halothane-Dampfkonzentrationen von 0,3 bis 1,5 Vol.% sind im allgemeinen ausreichend.

In zahlreichen Operationssituationen kann auch auf ein Muskelrelaxans nicht verzichtet werden. Succinylcholin für kurzdauernde und Gallamin für anhaltendere Effekte werden am meisten empfohlen. Nach einigen Autoren (18) soll d-Tubocurarin streng vermieden werden, da es auf dem Wege über eine Ganglienblockade die hypotensive Wirkung des Halothane noch steigern, von anderen (131, 149) wird dies jedoch bestritten.

Wie bereits erwähnt, kann bei einer ausgeprägten Tachypnoe - soweit sie nicht durch eine zu flache Narkose bedingt ist - mittels 50 mg Pethidin i.v. Abhilfe geschaffen werden.

Besondere Aufmerksamkeit muß man intraoperativen Blutungen widmen. Ein Blutverlust von 500 ml kann infolge der peripheren

Gefäßdilatation Pulslosigkeit auslösen. Die Kompensation des Verlustes hat durch Volumenersatz zu erfolgen. Von der Anwendung vasopressorischer Substanzen wird abgeraten. Sie verschlechtern infolge arterieller Vasokonstriktion im Herzmuskel dessen Sauerstoffversorgung und können so schwere Rhythmusstörungen auslösen.

4. Aufwachphase:

Nach Absetzen des Halothane kehren zuerst Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz zur Norm zurück. Innerhalb von 2 bis 10 Minuten ist meist wieder volles Bewußtsein eingetreten. Allerdings herrscht nach einer Einleitung mit Barbituraten in der Regel noch für Stunden eine gewisse Schläfrigkeit vor. Übelkeit oder Erbrechen ist ausgesprochen selten und meist auf andere Ursachen als das Narkotikum zurückzuführen. Häufig kommt es ningen zu einem vorübergehenden Zittern, das sich bis zum Schüttelfrost steigern kann. Seine Ursache ist der Wärmeverlust in der Narkose, dessen Ausmaß von der Umgebungstemperatur abhängt. Nach Auflegen wärmender Decken verschwindet das Zittern wieder und bedarf keiner weiteren Behandlung.

5. Modifikationen für bestimmte Spezialgebiete

a. Pädiatrie:

Bis herab zum Neugeborenen ist Halothane in allen Altersstufen gut vertragen worden (83). Einige Autoren bevorzugen zur Praemedikation außer Atropin noch Barbiturate (99). Aus den zahlreichen oben erläuterten Gründen kommt man davon jedoch immer mehr ab. Mittlerweile hat sich folgendes Dosierungsschema am besten eingebürgert (19):

1. Atropin: unter dem 2. Lebensmonat 0,2 mg,
bis zum Ende des 1. Lebensjahres 0,3 mg,
bis zum 5. Lebensjahr 0,5 mg,
darüber 0,6 mg.
2. Pethidin: Pro Kilogramm Körpergewicht 1,0 mg.
Überraschenderweise werden zur Einleitung und Erhaltung der Narkose etwa dieselben Halothane-Konzentrationen benötigt wie bei Erwachsenen. Nur muß bei Kindern die Narkose noch

sorgfältiger gesteuert werden, da die Gefahr einer plötzlichen Überdosierung oder Abflachung noch größer ist. BONO (10) empfiehlt für die Einleitung 1,5 bis 2 Vol.% und für die Erhaltung 0,2 bis 1,2 Vol.%. Wärmeverluste unter der Narkose treten bei Kindern noch häufiger auf und sind ernster zu nehmen. Es muß deswegen besonders auf eine gute Raumtemperatur geachtet werden. Bezüglich Zittern und Schüttelfrost gilt das oben Gesagte.

b. Neurochirurgie:

Zahlreiche Autoren (11,15,26,27,53) heben an Halothane als besonderen Vorteil seine hypotensive Wirkung hervor. Dadurch werden Blutungen im Operationsfeld niedrig gehalten. Für die Anwendung ergeben sich keine Besonderheiten.

c. Ophthalmologie:

Viele Berichterstatter (2,10,22,32,101,112,121) bezeichnen Halothane als auch für ophthalmologische Zwecke geeignet. Sein Anwendungsbereich ist einerseits die Augenuntersuchung bei Kindern. Zu diesem Zweck hat man früher Chloroform verwendet (121). Andererseits kann es bei jeder Augenoperation verwendet werden. Unter Halothane sinkt der intraokulare Druck auf bis zu 30 % unter dem Ausgangspunkt gelegene Werte. Es ist daher beim Glaukom besonders beliebt.

d. Oto-, Rhino-, Laryngologie:

In diesem Fachgebiet erscheinen die Hemmung von Salivation und Sekretion sowie die fehlende Reizwirkung auf Schleimhäute von besonderem Vorteil (2,29,56,78,104,117,126). Auch die hypotensiven Eigenschaften werden hier als angenehm empfunden, da sie die Blutungsgefahr im Operationsfeld verringern. MORROW et al. (104) berichten von 2437 Halothane-Narkosen. Besonders hervor-
gehoben wird seine Eignung für die Endoskopie.

e. Thorax- und Herzchirurgie:

HARTUNG (66) bezeichnet Halothane als Fortschritt bei thoraxchirurgischen Eingriffen. ORTON et al. (110) sehen den Vorteil vor allem in der stoffwechselsenkenden Wirkung, die ebenso wie

die Vasodilatation die Hypothermie einzuleiten erleichtert. Es wird absichtlich nicht mit Atropin praemediziert, weil hier ein möglichst starker Vagotonus erwünscht ist. DAWSON et al. (36) kamen mit Konzentrationen von 0,4 bis 0,6 Vol.% zur Einleitung und mit Konzentrationen von 0,5 bis 0,75 Vol.% nach Einschalten der Herz-Lungen-Maschine am besten zurecht.

f. Urologie:

GUSTERSON, MENDES und LÄUFER (62,88,100) beobachteten unter Halothane bei Prostataktomien geringere Blutverluste. Sie halten Halothane überdies in diesem geriatrischen Gebiet mit zahlreichen Herz-, Lungenkomplikationen für das Mittel der Wahl.

g. Gynäkologie und Geburtshilfe:

BIANCHETTI et al. (6) haben nach Halothane keine postoperativen Uterusatonien gesehen. Gegenüber den bisher verwendeten Substanzen Chloroform und Trichloräthlen bedeutet Halothan bei Kaiserschnittverbindungen einen wesentlichen Fortschritt für Mutter und Kind. Nach Ansicht von CUTTER et al. (33) ist eine eventuell auftretende Uterusatonie eine Folge vermeidbarer Überdosierung. NOVOA (108) gab Halothane auch bei Spontangeburt in der Durchtrittsphase. Er schreibt Halothane auch einen antiemetischen Effekt zu. FISCHER et al. (47) sahen nach Kaiserschnittoperationen seltener Atonien bei Verwendung von Halothane als unter Äther.

h. Geriatrie:

BRONNER (17) teilt mit, daß er unter Halothane bei alten Menschen weniger Zwischenfälle beobachtet hat als unter Äther.

i. Zahnheilkunde:

Hemmung von Salivation und Sekretion sind hier die am meisten geschätzten Vorteile von Halothane. Außerdem heben zahlreiche Autoren (58,65,113,118,145,148) seine unkomplizierte Anwendbarkeit zu Zahnextraktionen in der Ambulanz hervor.

6. Applikationstechnik:

In Deutschland (Bundesrepublik) sind folgende Verdampfersysteme am meisten verbreitet:

1. Fluotec, Firma Cyprane, Ltd., Haworth - Keighley, Yorkshire.
2. Vapor, Firma Drägerwerke, Lübeck.
3. Narkostat, Firma Hartmann und Braun A.G., Frankfurt/Main.

Gerade bei einem Anaesthetikum, das leicht steuerbar ist und daher exakt dosiert werden muß, offenbaren sich die feineren Vorzüge erst unter Vermittlung eines einwandfrei kalibrierten Verdampfers. Deswegen ist die offene Tropfmethode über der Schimmelbuschmaske als zu grob abzulehnen. In der Anfangszeit wurden noch häufig die alten Ätherverdampfer für Halothan weiter verwendet. Dabei kam es zwangsläufig zu Überdosierungserscheinungen, die zu falschen Schlußfolgerungen über den Wert des Mittels verleiteten. Erst der Fluotec in seinen beiden Ausführungen für maximal 4 bzw. 10 Vol.% Halothan stellte eine brauchbare Konstruktion dar. HILL und MACKAY (72,96) fanden allerdings weder die Eichung noch die zur Korrektur beigefügte Kurve ganz zuverlässig. Nach ihren Untersuchungen änderte sich die Dampfkonzentration in Abhängigkeit von Außentemperatur und Menge des durchströmenden Trärgases. Nach HILL (71) und HUPE et al. (77) ist der "Vapor" von Dräger ein Gerät, bei dem unabhängig von Außentemperatur und Flow die auf der Skala angegebenen Werte am besten mit den wirklichen Konzentrationen übereinstimmen.

Zu einem Zeitpunkt, da noch keine modernen Verdampfersysteme verfügbar waren und die jeweils aktuelle Dampfkonzentration nur indirekt aus dem klinischen Verlauf der Narkose geschätzt werden konnte, mochte man sich wie GALLOON et al. (50,105) Gedanken darüber machen, ob man den Verdunster zweckmäßiger inner- oder außerhalb des Atem-Kreislauf-Systems anbringen würde. GALLOON sah bei Anbringung innerhalb des Kreislaufsystems als "Vorteile" neben größerer Wirtschaftlichkeit vor allem die Tatsache an, daß sich die aktuelle Dampfkonzentration mit der Größe des Atemvolumens ändert, daß also beispielsweise bei Atemstillstand auch kein Halothane mehr verdampft wird. Nach heutiger Anschauung bedeutet aber ein Verfahren, in dem praktisch die Narkosetiefe durch das Ausmaß der Atemdepression reguliert wird, ein unverantwortliches Risiko. Alles spricht vielmehr für die Anbringung

des Verdampfers außerhalb des Kreislaufsystems. Hierbei wird nämlich vermieden, daß bereits mit Halothane angereichertes Gasgemisch immer wieder den Verdampfer passiert und dabei höhere Dampfkonzentrationen erhält als bei der ersten Passage.

Ob man sich für die jeweilige Narkose zur Anwendung eines offenen, halboffenen, halbgeschlossenen oder geschlossenen Systems entscheidet, richtet sich danach, ob Spontanatmung möglich oder kontrollierte Beatmung erforderlich ist. Abgesehen von einer Ausnahme, nämlich dem nur bei Kleinkindern geeigneten offenen Pendelsystem, wird grundsätzlich Absorberkalk in das Atem-Kreislauf-System eingeschaltet. Beim Pendelsystem muß ein großes Trägergasvolumen in der Zeiteinheit durchströmen, damit es im Totraum des Systems zu keiner CO_2 -Anreicherung kommt.

V. Abschließender Vergleich des Halothane mit dem "Idealnarkotikum"

Angenehmer Geruch, Ausschaltung eines Excitationsstadiums, Hemmung von Salivation und Sekretion, kein Hervorrufen von Übelkeit oder Erbrechen, keine Explosibilität und Entflammbarkeit, keine blutdrucksteigernde Wirkung, gute Steuerbarkeit, Wirksamkeit in geringen Konzentrationen und ausreichende chemische Stabilität sind Eigenschaften des Halothane, die es in der Tat dem "idealen Narkotikum", wie SEEWERS und WATERS es forderten, sehr nahe bringen. Daher ist es auch von universaler Anwendbarkeit.

Auch seine depressorische Wirkung auf Herztätigkeit und Kreislauf ist - wie oben erörtert - für spezielle Anwendungsbereiche sogar erwünscht. Hingegen bedeutet die atemdepressorische Wirkung einen gewissen Nachteil. Auch die analgetische Wirkung dürfte ausgeprägter sein. Sie würde überdies eine bessere Muskelentspannung zur Folge haben. Indessen wiegen diese Nachteile relativ gering angesichts der zahlreichen Möglichkeiten, sie durch zusätzliche Maßnahmen praktisch unwirksam zu machen.

Hinsichtlich toxischer Nebenwirkungen und der Fähigkeit allergische Phänomene auszulösen ist das letzte Wort noch nicht gesprochen. Man kann aber heute schon festhalten, daß Halothane umso

weniger Komplikationen in seinem Gefolge aufweist, je weniger zusätzliche Medikamente verwendet werden.

VI. Eigene Erfahrungen (Halothane und Propanidid)

Im Abschnitt "Wirkung auf die Leber" wurden (Seite 18/19) 14 Faktoren genannt, die potentiell schädigend auf das Leberparenchym wirken. Unter Ziffer 14 war ein zur Zeit noch hypothetischer, möglicherweise "toxischer" Effekt aufgeführt, der durch Potenzierung der Halothanwirkung in Kombination mit einer barbiturathaltigen Basisnarkose zustande kommen könnte. Aus der in den zurückliegenden Jahren veröffentlichten Literatur ergeben sich für diese Vermutung zunächst keine Anhaltspunkte. Eine erst vor Jahresfrist von SIESS (125) veröffentlichte Arbeit, in der über Kombination von Barbituraten mit Halothane im Tierversuch berichtet wird, gipfelt in der Feststellung der guten Verträglichkeit der beiden Mittel. Hingegen resultierten aus einer Kombination von Barbituraten mit Chloroform schwere Leberschäden. Als histologisches Substrat der Halothane-Barbiturat-Kombination fand er eine eigentümliche numerische und volumenmäßige Hypertrophie der Leberzellen. Das Ausmaß dieser Hypertrophie ging beträchtlich über die von jeder Substanz einzeln beobachtete Wirkung hinaus. SIESS deutete diese Befunde als Anpassung der Leberzelle an die ihr abverlangte größere Stoffwechsel- und Entgiftungsleistung. Die enzymhistochemische Untersuchung zeigte, daß für die Reaktion auf Halothane mehr eine Zunahme der Mitochondrien, für die Thiobarbiturate aber mehr eine Hypertrophie des Ergastoplasmas charakteristisch war. Die Veränderungen an der Leber erwiesen sich als reversibel. Dennoch fällt auf, daß unter dieser Narkotika-Kombination offenbar doch der Leber das Äußerste an Leistungsanpassung abgerungen wurde. Auch fanden sich neben Gewebsabschnitten mit Anzeichen exzessiver Hypertrophie schon Zonen erheblicher Fettinfiltration, ja sogar umschriebenen Zelluntergangs.

Analoge Ergebnisse sind von GÜRTNER (61) veröffentlicht worden. Er hat enzymhistochemische Untersuchungen an Rattenlebern vorgenommen, nachdem die Tiere eine Exposition gegenüber Halothane, Thiopental, Methoxyfluorane, Äther und Thalamonal durchgemacht

hatten. Das Ausmaß der Schädigung wurde durch eine Fermenthemmungsreaktion bestimmt. Die stärkste Fermenthemmung war dem Thiopental zuzuschreiben. Histologisch fanden sich massive Fettinfiltrationen und die Anzahl der gehemmten Fermente war größer als bei allen anderen genannten Substanzen. Eine unter vielen möglichen Ursachen für diese Erscheinungen mag darin zu sehen sein, daß Thiopental - obwohl als Substanz rasch abgebaut - in Form seiner nicht minder leberbelastenden Metaboliten noch über 48 Stunden im Organismus verweilt, während die Vergleichsmedikamente in längstens einem Viertel dieser Zeit völlig eliminiert sind. Aus der Tatsache, daß Thiopental im Tierexperiment mehr Enzyme gleichzeitig blockiert als die zum Vergleich herangezogenen Substanzen, muß gefolgert werden, daß es toxischer ist.

Nimmt man die Befunde von SIESS (125) hinzu, dann kann man sich dem Eindruck nicht verschließen, daß durch die Kombination des schon stark leberwirksamen Barbiturates mit Halothane bereits ein erhebliches Maß an Leberbelastung erreicht ist. Wie oben ausführlich behandelt, bedeutet aber die Narkose für die Leber im Verlauf einer Operation keineswegs die einzige Gefahr. Vielmehr kommt eine Kumulation zahlreicher Momente zustande, angesichts deren schon die Möglichkeit einen Faktor zu eliminieren nicht gleichgültig ist. Indessen bietet aber eine Basisnarkose so viele Vorteile, daß man ungern einfach auf sie verzichtet.

Aus diesem Dilemma scheint es seit der Entdeckung des neuen Ultrakurznarkotikums Propanidid einen Ausweg zu geben. Seine narkotische Wirksamkeit erstreckt sich auf 2 bis höchstens 5 Minuten. Danach, also praktisch im Verlauf einer einzigen Kreislaufpassage, wird es von den Esterasen der Thrombozyten und von Gewebsesterasen zu narkotisch und toxisch unwirksamen Metaboliten gespalten. Die Verweildauer derselben im Kreislauf beträgt etwa eine halbe Stunde. Danach sind auch sie eliminiert. Zudem wird die zur Inaktivierung erforderliche Stoffwechselarbeit außerhalb der Leber geleistet. Diese pharmakologischen Eigenschaften bedeuten gegenüber den Barbituraten natürlich einen ganz entscheidenden Fortschritt. Man darf daher erwarten, daß aus einer Kombination von Propanidid und Halothane keine

zusätzliche Leberbelastung mehr resultiert. Schon heute zeichnet sich eine Entwicklung ab, in deren Rahmen neben Halothane als dem "idealen Anaesthetikum" Propanidid als das "ideale Basisnarkotikum" fungiert.

In unserer Anaesthesieabteilung wurde es in den zurückliegenden Monaten zur Einleitung von 324 Halothane-Narkosen als Basisnarkotikum verwendet. In dieser Bedeutung hat es bei uns jetzt schon die Barbiturate völlig verdrängt. Im einzelnen hat es u.a. bei folgenden Eingriffen zur Narkoseeinleitung gedient:

Orthopädische Operationen	84
Ausräumung eines Axillatumors	1
Parotistumorentfernung	1
Lymphomexstirpation	1
Sarkomentfernung am Bein	2
Incision eines periproktitischen Abszesses	1
Neurinomentfernung	2
Fistelausräumung	3
Lipomexstirpation	1
Schleimbeutelentfernung	4
Atheromausschälung	4
Osteomyelitisoperation	3
Ablatio femoris	1
Ablatio mammae	1
Abszeßincisionen mit Wundrevision	3
Achillessehnnennaht	1
Appendektomie	12
Anal fistelausräumung	7
Babcock'sche Varizenoperation	75
Bougierung	2
Bronchoskopie	3
Panaritiumspaltung	1
Cholezystektomie	5
Cystoskopie	4
Operation des Dupuytren an der Hand	3
Cardiomyotomie	1
Coecalfistel-Verschluß	1

Hämorrhoidenabtragung	4
Herniotomie	11
Frakturversorgung	27
Strumektomie	2
Sympathikotomie	3
Prob laparotomie	2
Gefäßplastik	1
Tracheotomie	1
Probeexcision	9
Fremdkörperentfernung	7
Aortographien	9
Splenoporthographie	3
Versuchspersonen	19

Als Praemedikation erhielten ambulante Patienten nur Atropin, stationäre 0,5 mg Atropin und 2,0 mg Dromoran.

Zur Narkoseeinleitung wurden 500 mg Propanidid in 10 bis 20 Sekunden intravenös gespritzt. Eine für dieses Medikament charakteristische Phase der Hyperventilation beginnt sofort nach dem Absetzen der entleerten Spritze. Für einen lückenlosen Übergang auf Halothane ist es wichtig, diese Phase für die Inhalation des Narkosegasgemisches auszunützen. Initial braucht kaum eine höhere Konzentration als 2 Vol.% Halothane gegeben zu werden. Diese Dosis wird schon nach wenigen Atemzügen auf die den individuellen Verhältnissen angepaßte Erhaltungsdosis reduziert. Hat man sich für eine intratracheale Intubation entschieden und soll sie unter Zuhilfenahme eines Muskelrelaxans durchgeführt werden, dann kann Succinylcholin mit Propanidid in der Mischspritze verabfolgt werden. Die Phase der Hyperventilation ist dann in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit weniger ausgeprägt, sodaß unmittelbar nach der Intubation Narkosegasgemisch mittels Über- oder Wechseldruckbeatmung zugeführt werden muß. Erwähnt werden muß noch, daß auf die Phase der Hyperventilation, die sich nur über wenige Atemzüge erstreckt, eine Phase geringerer Ventilation folgt, die etwas länger andauert. Sie wird auch ohne Übergang auf Halothane beobachtet, ist also nicht etwa einer atemdepressorischen Wirkung des Halothane zuzuschreiben.

Die in der Erhaltungsphase der Narkose benötigten Halothane-Konzentrationen lagen nur geringfügig über den nach Barbituraten erforderlichen.

In der Aufwachphase fiel auf, daß die Patienten, nachdem sie das Bewußtsein wieder erlangt hatten, wesentlich sicherer reagierten und mehr Initiative zeigten als nach Barbituraten. Ambulante Patienten waren sofort nach dem Erwachen in der Lage, sicher zu gehen und klare Entschlüsse zu fassen.

Eine tabellarisch zusammengestellte Auswahl aus den oben aufgezählten Fällen mag die geschilderten Verhältnisse noch veranschaulichen. Zugrunde liegt eine Zusammensetzung des Trägergasgemisches von N_2O zu O_2 wie 2 zu 1.

			Durchschnittl. Halothaneverbr./Min			
			Einleitungsph.		Erhaltungsphase	
	Praemedikation	Basisnarkose	Min.	Vol. %	Min.	Vol. %
70 Pat.	0,5 mg Atropin	358 mg Barb.	11,3	1,53	40	0,97
75 Pat.	0,5 mg Atropin	500 mg Prop.	14,6	1,51	48,5	1,26

VII. Zusammenfassung

Nach einem historischen Überblick über die Entstehung der Inhalationsnarkose wurden die Mängel der bisher verfügbaren Anaesthetika dargestellt. Ihnen stellten SEEWERS und WATERS ihre Forderung nach einem "idealen Narkotikum" gegenüber, für das sie eine Reihe von ausführlich erörterten Eigenschaften verlangten. An dem hier entwickelten Begriff des Idealnarkotikums orientierten sich die Entdecker eines seit rund 10 Jahren klinisch erprobten neuen Inhalationsnarkotikums mit der internationalen Bezeichnung Halothane. Dieses Mittel wird nun in seinen chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften ausführlich beschrieben. Darauf folgt eine Schilderung seiner Anwendungsmöglichkeiten in der praktischen Anaesthesiologie. Seine Rolle beim Entstehen teilweise tödlich verlaufener Leberkomplikationen nach Operationen hat in den letzten Jahren eine weltweite Diskussion ausgelöst. Die bis heute erschienenen Arbeiten wurden kritisch ausgewertet mit dem

Ergebnis, daß es unmöglich ist, Halothane allein für die aufgetretenen Leberschäden verantwortlich zu machen. Im Zusammenwirken mit anderen Agentien, vor allem Barbituraten, scheinen aber doch Leberbelastungen zustande zu kommen, die es ratsam erscheinen lassen, auf diese Form der Basisnarkose zu verzichten; zumal während einer Operation noch zahlreiche andere Faktoren die Leber schädigen können. Um dies zu belegen wird Material aus histologischen Untersuchungen nach Tierexperimenten zitiert, in denen Halothane mit Barbituraten in Kombination verabfolgt wurde.

In dem neuen Ultrakurznarkotikum Propanidid ist ein Mittel auf den Markt gekommen, das extrem kurz im Organismus verweilt und dessen Metabolismus außerhalb der Leber abgewickelt wird. Nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen hat es keinerlei toxische Leberwirkung. Es wird daher die Schlußfolgerung gezogen, Propanidid könnte in Ergänzung des "idealen Narkotikums" Halothane ein "ideales Basisnarkotikum" darstellen. Hierfür wird Material aus über 300 Narkosen beigebracht, das einer Auswertung von Anaesthesiejournalen entstammt.

An dieser Stelle möchte ich mich noch sehr herzlich bedanken für die zahlreichen Anregungen und die umfangreiche Literatur, die ich von Herrn Privatdozent Dr. Doenicke empfangen habe.

Literaturverzeichnis

1. Abajian, J., Brazell, E.H., Dente, G.A., Mills, E.L. "Experience with Halothane ('Fluothane') in more than Five Thousand Cases". J. Amer. Med. Ass. 171 (1959), 535.
2. Appaix, A., Cahier-Lacombe, S. "L'anesthésie au 'Fluothane' en O.-R.-L.". Ann. Oto-Laryng. 79 (1962), 12.
3. Baxter, V.T. "Cardiac arrest following administration of a high concentration of halothane vapour". Brit. J. Anaesth. 32 (1960), 171-80.
4. Bennike, K.Aa., Hagelsten, J.O., Hansen, E.P. "Leberstörung nach Halothane-Narkosen - post oder propter?" Anaesthesist 13 (1964), 289.
5. Bertram, H. "Halothane in der Kinderanästhesie". Zbl. Chir. 87 (1962), 291-95.
6. Bianchetti, L., Bertolotti, P.L., "Notre expérience sur l'emploi du 'Fluothane' en obstétrique et en gynécologie." Anesth. et Analg. 15 (1958), 925.
7. Black, G.W., Linde, H.W., Dripps, R.D., Price, H.L. "Circulatory Changes accompanying Respiratory Acidosis during Halothane ('Fluothane') Anaesthesia in Man". Brit. J. Anaesth. 31 (1959), 238.
8. Blackmore, W.P., Erwin, K.W., Wiegand, O.F., Lipsey, R. "Renal and Cardiovascular Effects of Halothane." Anesthesiology 21 (1960), 489.
9. Bonati, P., Petterino, E. "Modificazioni della motilità viscerale indotte dalla succinilcolino e dal fluothane (Studio roentgenchimo-grafico nel cane)." Minerva anest. 29 (1963), 5-11.
10. Bono, F. "Il 'Fluothane' in Anaesthesia Pediatrica." Minerva anesth. 26 (1960), 40.
11. Borroni, V., Bozza Marrubini, M.L. "Il fluotano in neurochirurgia. Considerazioni sull'impiego del respiro controllato." Romagna Medica Suppl. (Simposio sul Fluotano) 14 (1962), 34.
12. Bozza, M.L. "Il 'Fluothane' in neurochirurgia." Min. anest. 25 (1959), 152.
13. Bräutigam, K.H., Döring, R., Anaesthesist 12 (1963), 40. "Anaesthesie bei akutem Nierenversagen."
14. Brennan, H.J., Hunter, A.R., Johnstone, M. "Halothane: a clinical assessment". The Lancet 1957 II, 453.
15. Brindle, G.F., Gilbert, R.G.B., Millar, R.A. "The Use of 'Fluothane' in Anaesthesia for Neurosurgery: A preliminary Report." Canad. Anaesth. Soc. J. 4 (1957), 265.
16. Brody, G.L., Sweet, R.B. "Halothane Anesthesia as a Possible Cause of Massive Hepatic Necrosis". Anesthesiology 24 (1963), 29.
17. Bronner, B. "Le 'Fluothane' dans les mauvais risques opératoires en gériatrie." Anesth., Analg., Reanim. 19 (1962), 139.
18. Bryce-Smith, R., O'Brien, H.D. "'Fluothane': A Non-explosive Volatile Anaesthetic Agent." Brit. med. J. 1956 II, 969.

19. Bull, A.B., Du Plessis, C.G.G., Pretorius, J.A. "Fluothane' Anaesthesia in Infants and Children." *Sth.Afr.Med.J.* 32 (1958), 130.
20. Bull, A.B., Ozinsky, J., Harrison, G.G. "The Clinical Use of Halothane Anaesthesia during Cardiopulmonary Bypass for Open Heart Surgery." *Brit.J.Anaesth.* 32 (1960), 164.
21. Bunker, J.P., Blumenfeld, C.M. "Liver Necrosis after Halothane ('Fluothane') Anesthesia: Cause or Coincidence ?" *New Engl.J.Med.* 268 (1963), 531.
22. Burkhardt, A. "Halothan-Kindernarkosen in der Ophthalmologie". *Anaesthesist* 11 (1962), 300.
23. Burn, J.H., Epstein, H.G., Feigan, G.A., Paton, W.D.M. "Some Pharmacological Actions of 'Fluothane'". *Brit. med.J.* 1957 II, 479.
24. Burnap, T.K., Galla, S.J., Vandam, L.D. "Anesthetic, Circulatory and Respiratory Effects of 'Fluothane'". *Anesthesiology* 19 (1958), 307.
25. Burns, T.H.S., Mushin, W.W., Organe, G.S.W., Robertson, J.D. "Clinical Investigations of 'Fluothane'". *Brit.med.J.* 1957 II, 483.
26. Caballero, G. "L'anesthésie en neurochirurgie." *Anesth. Analg. Réanim.* 19 (1962), 709.
27. Campkin, V., Inglis, J.M. "Modern Considerations in Neurosurgical Anaesthesia." *Brit.J.Anaesth.* 30 (1958), 586-89.
28. Carson, J.S., Harkness, T.T., Hampton, L.J., Chase, H.F. "Clinical Experiences with 'Fluothane', a new nonexplosive anesthetic." *Ann.Surg.* 149 (1959), 100-106.
29. Casaer, J. "Anesthésie au Halothane ('Fluothane') en oto-rhino-laryngologie." *Acta Oto-Rhino-Laryngol.Belg.* 15 (1961), 230.
30. Chamberlain, G. "Liver Damage after Halothane Anaesthesia." *Brit.med.J.* 1963 I, 1524.
31. Chang, J., Macartney, H.H., Graves, H.B. "Clinical Experiences with 'Fluothane', a New Non-explosive Anaesthetic Agent." *Canad.Anaesth.Soc.J.* 4 (1957), 187.
32. Collet, J. "Influence de l'anesthésie générale sur la tension intraoculaire." *Acta Anaesth.Belg.* 11 (1960), 77.
33. Cutter, J.A., King, B.D. "Use of Halothane ('Fluothane') in Obstetrical Anaesthesia: Preliminary Report." *New York J.Med.* 60 (1960), 503.
34. Dam, W.M. "Künstliche Hypotonie und Hypothermie mit Halothan." *Anaesthesist* 9 (1960), 107.
35. D'Arcy, E.J., Holmdahl, M.H., Payne, J.P. "The Pharmacology of Halothane in Man". *Brit.J.Anaesth.* 31 (1959) 424.
36. Dawson, B., Theye, R.A., Kirklin, J.W. "Halothane in Open Cardiac Operations: A Technique for Use with Extracorporeal Circulation." *Anesth. and Analg.* 39 (1960), 59.
37. Deacon, W.W. "Halothane Anaesthesia for Insertion of the Spitz-Holter Valve." *Anaesthesia* 15 (1960), 357.
38. Deutsch, S., Linde, H.W., Dripps, R.D., Price, H.L. "Circulatory and Respiratory Actions of Halothane in Normal Man." *Anesthesiology* 23 (1962), 631.
39. Dobkin, A.B., Harland, J.H., Fedorn, K.S. "Chloroform and Halothane in a Precision System." *Brit.J.Anaesth.* 33 (1961), 239-57.
40. Doenicke, A., Gürtner, Th., Kugler, J., Schellenberger, A., Spiess, W. "Die intravenöse Kurznaarkose mit dem neuen Phenoxycyessigsäurederivat Propanidid." Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-New York 1965, Seite 249-67.

41. Dudziak, R. "Über die Wirkung von Halothan auf den Sauerstoffverbrauch des Warmblüterherzens." *Anaesthesist* 14 (1965), 72-74.
42. Duncan, W.A.M., Raventos, J. "The Pharmacokinetics of Halothane ('Fluothane') Anaesthesia." *Brit. J. Anaesth.* 31 (1959), 203-15.
43. Eckenhoff, J.E. "Observations During Hypotensive Anaesthesia." *Proc. Roy. Soc. Med. (London)* 55 (1962), 942-44.
44. Epstein, H.G. "Inhalers Used in Trials for administering Mixtures of 'Fluothane' Vapour with Air or with Medical Gases." *Brit. med. J.* 1957 II, 489.
45. Ficara, P., Leonardis, G. "L'anestesia ipotensiva nell'Operazione di Habstedt." *Min. Anest.* 27 (1961), 438.
46. Fink, B.R., Ngai, S.H., Hanks, E.C. "The central Regulation of Respiration during Halothane Anesthesia." *Anesthesiology* 23 (1962), 200.
47. Fischer, H.G., Hartl, H. *Europäischer Kongreß für Anaesthesiologie* 1962, 2, 1.
48. Forgács, J. "Über Erfahrungen mit Halothan." *Anaesthesist* 9 (1960), 228-29.
49. Frey, F., Weis, K.H. "Die Bedeutung des Halothans in der allgemeinen Anaesthesie." *Zbl. Chir.* 86, 797-804 (1961).
50. Galloon, S. "The Concentration of Anaesthetics in Closed Circuits with Special Reference to Halothane." *Brit. J. Anaesth.* 32 (1960), 310-23.
51. Gazzano, A.M. "Il 'Fluothane' in chirurgia ortopedica. Esperianza clinica su 2850 casi." *Romagna Medica* 14 (1962), Suppl., 67.
52. Geikler, H., Gmyrek, G., Wagner, W. "Klinische Erfahrungen mit dem Inhalationsnarkotikum 'Fluothane'." *Zbl. Chir.* 85 (1960), 1423.
53. Gilbert, R.G.B., Millar, R.A., Brindle, G.F. "Second Thoughts on Halothane in Neurosurgery." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 7 (1960), 52.
54. Gold, M.J., Helrich, M. "A Study of the Complications related to Anesthesia in asthmatic Patients." *Anesth. and Analges.* 42 (1963), 283.
55. Goldberg, A.H., Maling, H.M., Caffney, T.E. "The Value of Prophylactic Digitalization in Halothane Anesthesia." *Anesthesiology* 23 (1962), 207-12.
56. Goldman, V., Apivor, D. "Halothane Anaesthesia for Tonsillectomy in Children." *Indian J. Anaesth.* 7 (1960), 156.
57. Goldman, V. "'Fluothane' in Dental Surgery." *Anesth. and Analges.* 38 (1959), 192.
58. Gordon, E., Widén, L. "General anesthesia with Halothane for surgical Interventions." *Acta anaesth. Scand.* 6 (1962), 13-28.
59. Gordon, J. "Jaundice associated with Halothane anesthesia." *Anaesthesia* 18 (1963), 299-301.
60. Green, H.D., Ngai, S.H., Sulak, M.H., Crow, J.B., Slocum, H.C. "Effects of Anesthetic Agents on Hepatic Structure and Function in Dogs." *Anesthesiology* 20 (1959), 776-84.
61. Gürtner, Th., Kreutzberg, G.W., Schellenberger, A., Fischer, J. *Congressus mundialis anaesthesiologiae* 20.-26.9.64, Tomo III, 108.
62. Gusterson, F.R. "Halothane in the Closed Circuit, with Special Reference to Prostatectomy." *Anaesthesia* 14 (1959), 35-42.

63. Haley, F.C., Wyant, G.M. "The Effect of Halothane on the Liver of Dogs exposed to mild Hypoxia." *Canad. Anaes. Soc. J.* 6 (1959), 271-76.
64. Hanks, E.C., Ngai, S.H., Fink, B.R. "The Respiratory Threshold for Carbon dioxide in anesthetized Man. Determination of Carbon dioxide threshold during Halothane Anesthesia." *Anesthesiology* 22 (1961), 393-97.
65. Hargreaves, J.A., Dingle, D.G. "Clinical Investigations of Halothane Anaesthesia for Dental Extractions in Children." *J. Coll. Gen. Pract.* 6 (1963), 395.
66. Hartung, L. "La succinylcholine associée au 'Fluothane' et au méthitural en chirurgie thoracique." *Anesth. et Analg.* 14 (1957), 705.
67. Harville, D.D., Summerskill, W.H.J. "Surgery in Acute Hepatitis, Causes and Effects." *J. Amer. Med. Ass.* 184 (1963), 257-61.
68. Haumann, J. le R., Foster, P.A. "The Anti-emetic Effect of Halothane." *Brit. J. Anaesth.* 35 (1963), 114.
69. Havers, L. "Blutdrucksenkung durch Periduralanaesthesie und Halothan." *Anaesthesist* 12 (1963), 81.
70. Heidenberg, W.J., Torio, I.S., Cebula, J. "Halothane Hepatitis. An American Disease?" *Lancet* 1963, I, 1185.
71. Hill, D.W. "Halothane Concentrations obtained with a Dräger 'Vapor' Vaporizer." *Brit. J. Anaesth.* 35 (1963), 285.
72. Hill, D.W., Lowe, H.J. "Comparison of Concentrations of Halothane in Closed and Semi-closed Circuits during Controlled Ventilation." *Anesthesiology* 23 (1962), 291-98.
73. Holmdahl, M.H., Payne, J.P. "Acid-Base Changes under Halothane, Nitrous Oxide and Oxygen Anaesthesia during Spontaneous Respiration." *Acta Anaesth. Scand.* 4 (1960), 173.
74. Hudon, F., Jacques, A., Clavet, M., Houde, J. "Observations cliniques sur l'anesthésie au Fluothane." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 4 (1957), 207.
75. Hügin, W. "Halothan - Eine Übersicht und Bewertung." *Anaesthesist* 13 (1964), 306-13.
76. Hügin, W., Eger, W., "Ballistographische Untersuchungen zum Effekt von Vasopressoren in Halothane-Narkose." *Anaesthesist* 10 (1961), 44.
77. Hupe, K., Kirchner, E., Müller, K.H. "Untersuchungen der Halothane-Konzentration im Narkosegas bei verschiedenen Verdunstern." *Anaesthesist* 12 (1963), 222.
78. Hustin, A. "Cas O.R.L. et spécialement amygdaléctomie. Adultes opérés sous anesthésie générale au 'Fluothane'." *Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg.* 15 (1961), 228.
79. Jones, W.M., Margolis, G., Stephen, C.R. "Hepatotoxicity of Inhalation Anaesthetic Drugs." *Anaesthesiology* 19 (1958), 715-23.
80. Johnstone, M. "The Human Cardiovascular Response to 'Fluothane' Anaesthesia." *Brit. J. Anaesth.* 28 (1956), 392.
81. Johnstone, M., Nisbet, H.J.A. "Ventricular Arrhythmia during Halothane Anaesthesia." *Brit. J. Anaesth.* 33 (1961), 9-16.
82. Johnstone, M. "Halothane-oxygen: a universal anaesthetic." *Brit. J. Anaesth.* 33 (1961), 29-39.
83. Junkin, C.I., Smith, C., Conn, A.W. "'Fluothane' for Pediatric Anaesthesia." *Canad. Anaes. Soc. J.* 4 (1957), 259.

84. Killian-Weese "Die Narkose, ein Lehr- und Handbuch!" Thieme-Verlag Stuttgart 1954.
85. Katz,R.L., Matteo,R.S., Papper,E.M. "The Injektion of Epinephrine during General Anesthesia with halogenated Hydrocarbons and Cyclopropane in Man. II. Halothane." Anesthesiology 23 (1962), 597-600.
86. Kirchner,E. "Erste klinische Erfahrungen mit dem neuen Inhalationsnarkotikum 'Fluothane'." Anaesthesist 6 (1957), 357.
87. Koken,H. Dissertation, Göttingen 1964.
88. Läufer,E. Anaesthesiekongreß Juni 1962, 33.
89. Lindenbaum,J., Leifer,E. "Hepatic Necrosis associated with Halothane Anesthesia." New England J.Med. 268 (1963), 525.
90. Little,D.M., Barbour,C.M., Given,J.B. "The Effects of 'Fluothane', Cyclopropane, and Ether Anesthetics on Liver Function." Surgery, Gynaecology and Obstetrics 107 (1958), 712-18.
91. Little,D.M.jr., Wetstone,H.J. "Anesthesia and the Liver." Anesthesiology 25 (1964), 815-53.
92. Lorentz,K., Henneberg,U. "Das Verhalten der leberspezifischen Lactatdehydrogenase nach Halothan-Narkosen." Anaesthesist 13 (1964), 234-35.
93. Loskant,G., Hügin,W. "Der heutige Stand der Halothan-Narkose." Anaesthesist 9 (1960), 273-77.
94. Mackby,M.J. "Recent Concepts in the Treatment of Portal Hypertension." J.int.Coll.Surg. 38 (1962), 27.
95. MacKay,I.M. "Clinical Evaluation of 'Fluothane' with Special Reference to a Controlled Percentage Vaporizer." Canad.Anaesth. Soc.J. 4 (1957), 235-45.
96. MacKay,I.M., Kalow,W. "A Clinical and Laboratory Evaluation of Four 'Fluothane' Vaporizers." Canad.Anaesth.Soc.J. 5 (1958), 248.
97. Mapleson,W.W. "Report on Calibration for 'Fluothane', of 'Trilene' Vaporising Unit of the British Oxygen Gases Ltd., Boyle-Type Anaesthetic Apparatus." Brit.Med.J. 1957 II, 488.
98. Marrett,H.R. "Halothane: Its Use in Closed Circuit." Brit.Med.J. 1957 II, 331.
99. Mayrhofer,O. "'Fluothane' für Kindernarkosen." Anaesthesist 6 (1957), 356.
100. Mendes,C.M. A hemorragia nas prostatectomias suprapubicas." J.Med. Port. 42 (1960), 229.
101. Meirsman-Roobroeck,C.G., Francois,J. "L'anesthésie infantile en ophthalmologie." Anesth.Analg.Réanim. 18 (1961), 537.
102. Metha,M. "General Anaesthesia in Intra-ocular Surgery." Brit.J. Clin.Pract. 16 (1962), 339.
103. Morris,L.E., Feldman,S.A. "Influence of hypercarbia and hypotension upon liver damage following halothane anaesthesia." Anesthesia 18 (1963), 32-40.
104. Morrow,R.C., Reed,E.M., Abajian,J. "Application of 'Fluothane' Anesthesia to Otolaryngological Surgery." Laryngoscope 71 (1961), 545.
105. Mushin,W.W., Galloon,S. "The Concentration of Anaesthetics in Closed Circuit, with Special Reference to Halothane: Clinical Aspects." Brit.J.Anaesth. 32 (1960), 324.

106. Mushin, W.W., Rosen, M., Bowen, D.J., Campbell, H. "Halothane and Liver Dysfunction: a Retrospective Study." *Brit. Med. J.* 1964 II, 329-41.
107. Novelli, G.P., Ottolenghi, R. "Halothane ('Fluothane') ed ipotensione controllata." *Min. Anest.* 28 (1962), 398.
108. Novoa, R.R. "The Anti-emetic Action of 'Fluothane'; A Comparative Study in Obstetrical Anaesthesia." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 7 (1960), 109.
109. Nunn, J.F. "Factors Influencing the Arterial Oxygen Tension during Halothane Anaesthesia with spontaneous Respiration." *Brit. J. Anaesth.* 36 (1964), 327.
110. Orton, R.H., Morris, K.N. "Deliberate Circulatory Arrest. The Use of Halothane and Heparin for Direct-vision Intracardiac Surgery." *Thorax* 14 (1959), 39.
111. Owen, J.J. Zitiert nach Hugin (75). *New Engl. J. Med.* 268 (1963), 1025.
112. Papaleo, F., Medrado, V. "Recentes aquisicoes na anestesia geral em cirurgia oftalmologica." *Arq. bras. Oftal.* 23 (1960), 113.
113. Perreault, L. "Emploi du 'Fluothane' en Anesthesie Dentaire." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 8 (1961), 516.
114. Petter, A., Schlag, G. "Zur Behandlung adrenalininduzierter Herzarrhythmien mit Ajmalin während der Anaesthesie mit halogenierten Inhalationsnarkotika." *Anaesthesist* 14 (1965), 68-71.
115. Podlesch, J., Zindler, M. "Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid." Springer Berlin, Heidelberg, New York 1965, 160-81.
116. Raventos, J. "The Action of 'Fluothane' - a New Volatile Anaesthetic." *Brit. J. Pharmacol.* 11 (1956), 394.
117. Reinhold, H., Rood, M. de, Casaer, J., Hasaerts, R. "Le halothane ('fluothane'). Étude générale et essais personnels." *Acta anaesth. belg.* 8, (1957), 75-100.
118. Rickards, J.F. "'Fluothane' in Dental Anaesthesia." *Brit. Dent. J.* 110 (1961), 310.
119. Robson, J.G., Sheridan, C.A. "Preliminary Investigations with 'Fluothane'." *Anesth. and Analges.* 36 (1957), 62.
120. Rollason, W.N. "Chloroform, Halothane, and Hepatotoxicity (the Hepatotoxic Effects of Anaesthetic Drugs)." *Proc. Roy. Soc. Med. Section of Anaesthetics* 57 (1964), 307-11.
121. Schwartz, H. "Open Drop Halothane Anesthesia for Ophthalmic Examinations of Ambulatory Children: Report of 400 Cases." *New York. J. Med.* 60 (1960), 250.
122. Seewers, M.H., Waters, R.M. "Pharmacology of the anesthetic gases." *Physiologic. Rev.* 18 (1938), 447-79.
123. Snider, S.M., Papper, E.M. "Anesthesia for the asthmatic patient." *Anesthesiology* 22 (1961), 886.
124. Siess, M., Schmidt, B., Oehmig, H., Kirchner, E. "Vergleichende Untersuchungen über narkotische Wirkung um Toxizität von Halothan und Chloroform an der Maus." *Betr. kl. Chirg.* 206 (1963), 461-82.
125. Siess, M. "Die chronische Toxizität von Narkotika im Tierexperiment." *Leberfunktion und operativer Eingriff* Thieme-Verlag Stuttgart 1964, Seite 54.
126. Sironi, P.G., Appiani, L. "Il fluotano in Anestesia per Chirurgia Otorino-laringologica." *Arch. Ital. Otol. (Rinol. Laringol.)* 70 (1959), 840.

127. Staib, J., Bernard, M., Kirchner, E., Maurath, J., Müller, K.H. "Elektrolytuntersuchungen bei Halothan-Narkosen." *Anaesthesist* 10 (1961), 330.
128. Stephen, C.R., Großkreutz, D.C., Lawrence, J.H.A., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Coughlin, J. "Evaluation of 'Fluothane' for Clinical Anaesthesia." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 4 (1957), 246.
129. Stephen, C.R., Lawrence, J.H., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Dent, S., Großkreutz, D.C. "Clinical Experience with 'Fluothane'-1400 Cases." *Anesthesiology* 19 (1958), 197.
130. Suckling, C.W. "Some Chemical and Physical Factors in the Development of 'Fluothane'." *Brit. J. Anaesth.* 29 (1957), 466.
131. Summers, F.W., Koons, R.A., Denson, J.S. "The Effects of d-Tubocurarine on Blood Pressure during 'Fluothane' Anesthesia in Man." *Anesth. and Analgesia* 41 (1962), 17-22.
132. Temple, R.L., Cote, R.A., Gorens, S.W. "Massive Hepatic Necrosis following general Anesthesia." *Anaesth. and Analg.* 41 (1962), 586-92.
133. Tornetta, F.J., Tamaki, H.T. "Halothane, Jaundice and Hepatotoxicity." *J. Amer. Med. Ass.* 184 (1963), 658-60.
134. Tygstrup, N. "Halothane Hepatitis." *Lancet* 1963 II, 466.
135. Ursinus, W., Klimpel, L., Ursinus, K. "Veränderungen des Elektrokardiogramms in der Halothan-Narkose." *Das deutsche Gesundheitswesen* 17 (1962), 403-06.
136. Vasallo, C. "Ancora sull'azione ganglioplegica del 'fluothane' (Studio sperimentale istochimico della acetilcolinesterasi nel sistema gangliare simpatico." *Minerva anest.* 29 (1963), 1-5.
137. Vasallo, C., Defant, G., Mapelli, A. "Ricerche sull'azione ganglioplegica del 'fluothane'." (Studio sperimentale istologico ed istochimico del sistema gangliare simpatico di coniglio. *Minerva anest.* 28 (1962), 270-73.
138. Vasallo, C., Defant, G., Mapelli, A. "Sulla azione del 'fluothane' sul fegato. Studio sperimentale istochimico." *Minerva anest.* 28 (1962), 265-69.
139. Virtue, R.W., Payne, K.W., Caranna, L.J., Gordon, G.S., Rember, R.R. "Observations during Experimental and Clinical Use of 'Fluothane'." *Anesthesiology* 19, 478 (1958).
140. Virtue, R.W., Payne, K.W. Zitiert nach Hügin (75). *Anesthesiology* 19 (1958), 562.
141. Visser, E.R., Tarrow, A.B. "'Fluothane' for Multiple Burn Dressing Anesthetics." *Anesth. and Analg.* 38 (1959), 301.
142. Vourc'h, G. "Fluothane." *Anesthésie et Analgésie* 14 (1957), 571.
143. Vourc'h, G. "Halothan-Narkose." *Anaesthesist* 7 (1958), 365.
144. Vourc'h, G. "Hépatonéphrite aiguë mortelle après anaesthésie comportant de l'halothane ('fluothane')." *Anesthésie, Analgésie, Réanimation* 17 (1960), 466.
145. Walsh, R.S. "Halothane as an Adjuvant to Nitrous Oxide in Outpatient Dental Anaesthesia." *Brit. J. Anaesth.* 30 (1958), 578-85.
146. Watland, D.C., Long, Y.P., Pittinger, Ch.B., Cullen, St.C. "Neuromuscular Effects of Ether, Cyclopropane, Chloroform and 'Fluothane'." *Anesthesiology* 18 (1957), 883-90.

147. Wilson,R.D., Tarrow,A.B., Garwin,S. "Hepatic Effects of Halothane, a Clinical and Laboratory Evaluation of 10129 Administrations." *Anesthesia and Analgesia* 43 (1964), 40-43.
148. Wolfson,R. "Halothane Anaesthesia in 6000 Dental Cases." *Brit. Dent.J.* 112 (1962), 72.
149. Wollmann,H., Alexander,S.C., Cohen,P.J., Chase,P.E., Melman,E., Behar,M.G. "Cerebral Circulation of Man during Halothane Anesthesia Effects of Hypocarbica and of d-Tubocurarine." *Anesthesiology* 25 (1964), 180-84.

Lebenslauf des Hermann Kleinert:

Am 23. April 1923 wurde ich als zweiter Sohn des Studienrates Dr.rer.nat. Hans Kleinert und seiner Ehefrau Ilse, geborene Bauer in Neuenbürg/Enz, Württemberg, geboren. Im Frühjahr 1929 trat ich in die Grundschule, im Frühjahr 1933 ins Gymnasium Freudenstadt/Schwarzwald und im Frühjahr 1934 ins humanistische Gymnasium Stuttgart - Bad Cannstatt ein, wo ich am 14.3.1941 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Wehrdienstes und Entlassung aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft begann ich im Wintersemester 1945/46 mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen und legte dort 1947 das Physikum ab.

Von 1948 an war ich infolge der Währungsreform aus wirtschaftlichen Gründen gezwungen, meinen Lebensunterhalt selbst zu verdienen. Ich übernahm zuerst verschiedene Werkstudententätigkeiten und gelangte schließlich in den Außendienst einer Arzneimittelfabrik. Da sich diese Arbeit allmählich nicht mehr neben dem Studium her betreiben ließ, sondern sich zu einem festen Beruf entwickelte, mußte ich für einige Jahre unterbrechen. Erst 1958 habe ich mich in München wieder immatrikuliert und am 14.12.1960 das medizinische Staatsexamen abgelegt.

Am 20.12.1960 ging ich mit meiner Frau Sigrid, geborene Greif die Ehe ein. 1961 wurde meine Tochter Gabriele und 1963 mein Sohn Alexander geboren.

Im Anschluß an das Staatsexamen leistete ich meine Medizinalassistentenzeit ab und war zunächst an der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Landshut-Achdorf vom 16.12.1960 bis 15.11.1962 tätig. Am 16.11.1962 trat ich in die chirurgische Abteilung des städtischen Krankenhauses Kaufbeuren ein, von der aus ich zuerst vier Monate lang auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung Dienst tat. Am 14.1.1964 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Am 1.1.1965 begann ich mit einer Fachausbildung an der Anaesthesiabteilung der chirurgischen Universitätspoliklinik München.



